

# AMIDE COMPOUND AND ITS MEDICINAL USE

Publication number: JP2002338537

Publication date: 2002-11-27

Inventor: NAITO YOICHIRO; USHIO HIROYUKI; HOSHINO YUKIO; KAGOSHIMA MASAHIKO; OSHITA KOICHI; KATAOKA HIROTOSHI; CHIBA KENJI

Applicant: MITSUBISHI PHARMA CORP

Classification:

- international: A61P11/02; A61P11/06; A61P17/00; A61P37/08;  
A61P43/00; C07D211/46; C07D491/113; A61P11/00;  
A61P17/00; A61P37/00; A61P43/00; C07D211/00;  
C07D491/00; (IPC1-7): C07C255/60; A61K31/277;  
A61K31/341; A61K31/438; A61K31/451; A61K31/4525;  
A61K31/4535; A61K31/454; A61K31/4545; A61K45/06;  
A61P11/02; A61P17/00; A61P37/08; A61P43/00;  
C07D211/46; C07D307/68; C07D401/12; C07D405/12;  
C07D405/14; C07D407/12; C07D409/12; C07D413/12;  
C07D417/12; C07D491/113

- european: C07D211/46

Application number: JP20010146915 20010516

Priority number(s): JP20010146915 20010516; WO2002JP06606 20020628

Also published as:

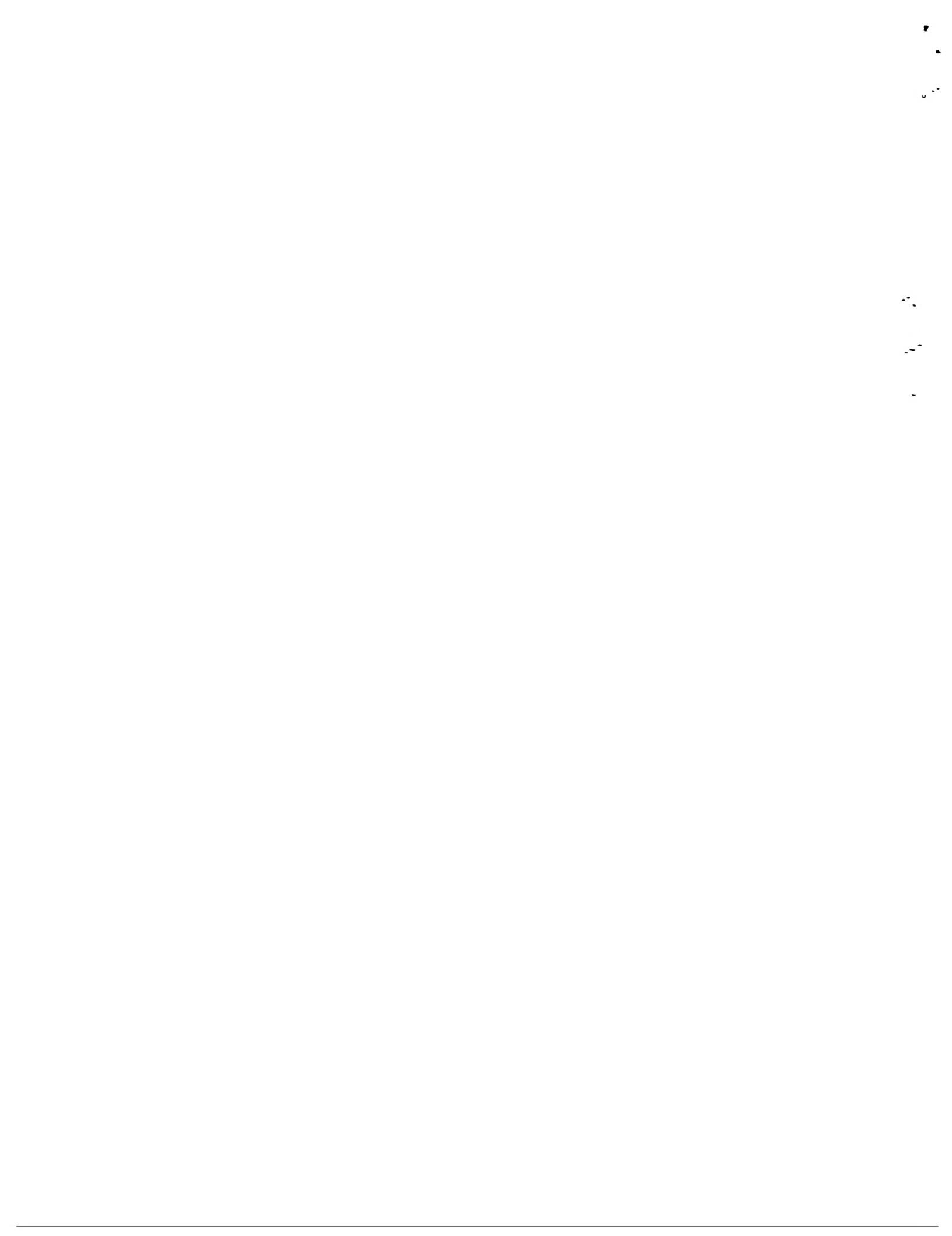
WO2004002948 (A1)

[Report a data error here](#)

## Abstract of JP2002338537

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a medicinal amide compound capable of selectively controlling the production of IL-4 which especially deeply participates in the condition formation and advance of allergic diseases, in cytokine produced from Th 2 cells. **SOLUTION:** This amide compound represented by general formula (I) [R<1> is a halogen, an alkyl, an alkoxy, or the like; the ring Q is benzene, a heterogeneous aromatic ring, or the like which may have one or more substituents; R<2> is H, an alkyl, or the like; Z is CH or N; R<3> is a halogen, cyano, nitro, or amino; R<5> is an alkyl, N (R<6>) (R<7>) (R<6> and R<7> are the same as or different from each other and each H, an alkyl or the like, or R<6> and R<7> form a cyclic amine together with the adjacent nitrogen atom, or the like), or the like] or its medicinally acceptable salt.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2002-338537  
(P2002-338537A)

(43)公開日 平成14年11月27日(2002.11.27)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号 | F I           | テ-マ-1*(参考) |
|---------------------------|------|---------------|------------|
| C 07 C 255/60             |      | C 07 C 255/60 | 4 C 037    |
| A 61 K 31/277             |      | A 61 K 31/277 | 4 C 050    |
| 31/341                    |      | 31/341        | 4 C 054    |
| 31/438                    |      | 31/438        | 4 C 063    |
| 31/451                    |      | 31/451        | 4 C 084    |

審査請求 未請求 請求項の数21 OL (全 29 頁) 最終頁に続く

|          |                             |  |
|----------|-----------------------------|--|
| (21)出願番号 | 特願2001-146915(P2001-146915) | (71)出願人 000006725<br>三菱ウエルファーマ株式会社<br>大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  |
| (22)出願日  | 平成13年5月16日(2001.5.16)       | (72)発明者 内藤 洋一郎<br>福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 ウ<br>エルファイド株式会社開発研究所内 |
|          |                             | (72)発明者 牛尾 博之<br>福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 ウ<br>エルファイド株式会社開発研究所内  |
|          |                             | (72)発明者 星野 幸夫<br>福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 ウ<br>エルファイド株式会社開発研究所内  |
|          |                             | 最終頁に続く   |

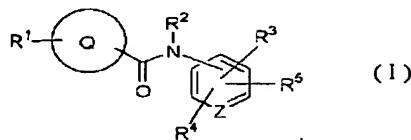
(54)【発明の名称】 アミド化合物およびその医薬用途

(57)【要約】

【課題】 T h 2 細胞から產生されるサイトカインの中で、特にアレルギー性疾患の病態形成および進行に深く関与する IL - 4 の產生を選択的に抑制する薬物を提供することを目的とする。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】

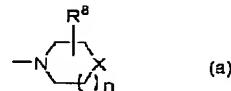


す。)により表される基等を示す。)により表されるアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

(式中、R<sup>1</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシなどを、環Qは、置換基を有していてもよいベンゼン、複素芳香環等を、R<sup>2</sup>は水素、アルキル、等を、ZはCHまたはNを、R<sup>3</sup>はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノを、R<sup>4</sup>は、アルキル、基：N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)（式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル等を示すか、あるいはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって環状アミンを形成する基等を示す。）により表される基等を示す。)により表されるアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

一緒になって環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成する基を示す。) または、式

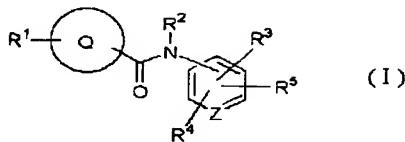
## 【化2】



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(I)

## 【化1】



(式中、R<sup>1</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、置換基を有していてもよいアミノ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルまたは置換基を有していてもよいシクロアルケニルを示す。環Qは、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよい複素芳香環を示す。R<sup>2</sup>は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示す。ZはCHまたはNを示す。R<sup>3</sup>はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルケニル、アルキニルまたはハロアルキルを示す。R<sup>4</sup>は水素、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。R<sup>5</sup>は、

アルキル、  
ヒドロキシアルキル、

ヒドロキシカルボニルアルキル、

置換基を有していてもよいアミノアルキル、  
水酸基、

アルコキシ、

ハロアルコキシ、

アリールオキシ、

シクロアルキルオキシ、

ヒドロキシアルコキシ、

ヒドロキシカルボニルアルコキシ、

置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、

メルカプト、

アルキルチオ、

ヒドロキシアルキルチオ、

ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、

置換基を有していてもよいアミノアルキルチオ、

基：O-Het (基中、Hetは置換基を有していてもよい酸素原子または窒素原子から選ばれる複素原子を含有した飽和複素環を示す。)

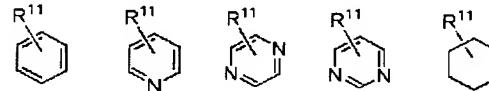
基：N (R<sup>6</sup>) (R<sup>7</sup>)

(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアミノアルキルを示すか、あるいはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>が隣接する窒素原子と

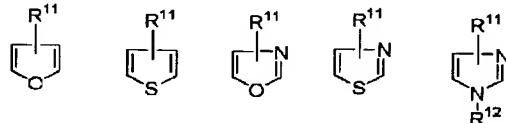
10 (式中、R<sup>8</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノまたはヒドロキシを示す。Xはエチレンケタールあるいはプロピレンケタール化されたメチレンを示す。nは0、1、または2を示す。) により表される基を示す。) により表されるアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

## 【請求項2】 環Qが下記式

## 【化3】



20

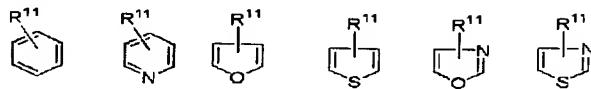


(式中、R<sup>11</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコキシカルボニルを示す。R<sup>12</sup>は水素、アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。) により表されるベンゼンまたは複素芳香環である請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。他の記号は請求項1の通りである。

【請求項3】 ZがCHを示し、R<sup>4</sup>が水素を示し、R<sup>3</sup>がアニリド基を基準としてフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルである請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。他の記号は請求項1の通りである。

## 【請求項4】 環Qが下記式

## 【化4】



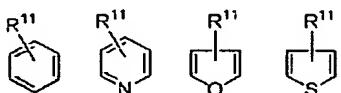
40

(R<sup>11</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコキシカルボニルを示す。) により表されるベンゼンまたは複素芳香環を示し、ZはCHを示し、R<sup>2</sup>は水素またはアルキルを示し、R<sup>3</sup>はアニリド基を基準としてフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、R<sup>4</sup>は水素である請求項1記載の

アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。他の記号は請求項1の通りであるが、R<sup>5</sup>はアニリド基を基準としてフェニル基の4位に置換する。

【請求項5】 環Qが下記式

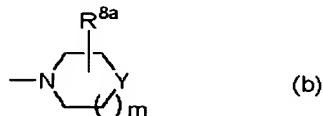
【化5】



(式中、R<sup>11</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコキシカルボニルを示す。) を示し、ZはCHを示し、R<sup>2</sup>は水素またはアルキルを示し、R<sup>3</sup>はアニリド基を基準としてフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、R<sup>4</sup>は水素である請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。他の記号は請求項1の通りであるが、R<sup>5</sup>はアニリド基を基準としてフェニル基の4位に置換する。

【請求項6】 R<sup>5</sup>の基：N（R<sup>6</sup>）（R<sup>7</sup>）において、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成する基が、式

【化6】



(式中、R<sup>8a</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノまたはヒドロキシを示す。YはCH<sub>2</sub>、CH-R<sup>9</sup>、またはN-R<sup>10</sup>を示す。mは0、1または2を示す。ここで、R<sup>9</sup>はヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、4-ピペリジニルまたはモルホリノを示し、R<sup>10</sup>は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、4-ピペリジニルまたは3、4、5、6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルを示す。) により表される基である請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項7】 (1) N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-ヨードベンザミド、(2) 4-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ベンザミド、(3) N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-3-ヨードベンザミド、(4) 3-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ベンザミド、(5) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド、(6) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(2,2-ジメチル

-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]フラン-2-カルボキサミド、(7) 5-(4-クロロフェニル)-N-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-5-イル]フラン-2-カルボキサミド、(8) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド、(9) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド、(10) 5-(4-クロロフェニル)-N-(3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジノフェニル)フラン-2-カルボキサミド、(11) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド、(12) 5-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド、(13) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-カルボキサミド、(14) N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-5-(1-シクロヘキセニル)チオフェン-2-カルボキサミド、(15) 4-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]チアゾール-2-カルボキサミド、(16) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]オキサゾール-2-カルボキサミド、(17) 3-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-5-エトキシカルボニルベンザミド、(18) 3-(4-クロロフェニル)-5-{[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]アミノカルボニル}安息香酸、(19) 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ニコチンアミド、(20) 6-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピリジン-2-カルボキサミド、(21) N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-シクロヘキシルベンザミド、(22) N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-(1-ピロロ)ベンザミドから選ばれる請求項1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項8】 請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩と医薬上許容し得る坦体からなる医薬組成物。

【請求項9】 請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。

【請求項10】 請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有する活性化リンパ球からのサイトカイン産生抑制剤。

【請求項11】 請求項1に記載のアミド化合物またはその医薬として許容し得る塩を含有する2型ヘルパーT細胞からのインターロイキン4産生に対する選択的抑制剤。

【請求項12】 請求項1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有するアレルギー疾患の予防または治療薬。

【請求項13】 請求項1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有するアトピー性皮膚炎、喘息、またはアレルギー性鼻炎の予防または治療薬。

【請求項14】 請求項1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩、および免疫抑制剤、ステロイド剤および抗アレルギー薬から選択される1ないし2以上の薬剤とからなる併用組成物。

【請求項15】 免疫抑制剤がタクロリムス水和物、アスコマイシンおよびFTY720から選択される請求項14に記載の併用組成物。

【請求項16】 ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、クロベタゾン、フルメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、アルクロメタゾン、フルオロシノロンアセトニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デプロドン、ハルシノニド、アムシノニド、フルオシノニド、ジフルコルトロン、ブデソニド、ジフルペレドナート、ジフロラゾン、クロベタゾールおよびそれらの脂肪酸エステル類から選択される請求項14に記載の併用組成物。

【請求項17】 抗アレルギー剤がクロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ペミロラスト、オザグレル、スプラタスト、ブランルカスト、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、エメダスチン、エピナスチン、アステミゾールおよび各種抗ヒスタミン薬から選択される請求項14に記載の併用組成物。

【請求項18】 請求項1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩、および、免疫抑制剤、ステロイド剤および抗アレルギー剤から選択される1ないし2以上の薬剤とからなる作用増強剤。

【請求項19】 免疫抑制剤がタクロリムス水和物、アスコマイシンおよびFTY720から選択される請求項18に記載の作用増強剤。

【請求項20】 ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、クロベタゾン、フルメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、アルクロメタゾン、フルオロシノロンアセト

ニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デプロドン、ハルシノニド、アムシノニド、フルオシノニド、ジフルコルトロン、ブデソニド、ジフルペレドナート、ジフロラゾン、クロベタゾールおよびそれらの脂肪酸エステル類から選択される請求項18に記載の作用増強剤。

【請求項21】 抗アレルギー剤がクロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ペミロラスト、オザグレル、スプラタスト、ブランルカスト、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、エメダスチン、エピナスチン、アステミゾールおよび各種抗ヒスタミン薬から選択される請求項18に記載の作用増強剤。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、外来抗原あるいは自己抗原で感作されたT細胞、特に2型ヘルパーT細胞（以下、Th2細胞と略す）が産生するTh2サイトカインであるインターロイキン4（以下、IL-4）の產生を選択的に抑制する作用を有し、アレルギー疾患の予防および治療に有用な新規アミド誘導体およびその薬学的に許容され得る塩に関するものである。

【従来の技術】国際公開WO00/47558号公報にはリンパ球増殖抑制作用、特にIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13またはIL-15依存性のリンパ球増殖抑制作用を有し、各種免疫疾患の予防治療薬として有用なピラゾール-4カルボキサミド誘導体などの化合物が開示されている。

【発明が解決しようとする課題】外来抗原あるいは自己抗原によって感作された抗原特異的なヘルパーT細胞は、エフェクターT細胞およびB細胞の分裂増殖および分化を促進する生理活性を有する種々のサイトカインを产生し、抗原に対する特異的な免疫応答を誘導する。未感作のヘルパーT細胞は、通常抗原で感作された後に、インターロイキン(IL)2(以下、IL-2)を产生する能力を有するO型ヘルパーT細胞(Th0細胞)に分化した後、产生するサイトカインを異にする2種類のヘルパーT細胞、すなわち、1型ヘルパーT細胞(Th1細胞)あるいは2型ヘルパーT細胞(Th2細胞)へと分化することが知られている。Th1細胞はIL-2に加えて、インターフェロン-ガンマ(以下、IFN-γ)、腫瘍壊死因子(以下、TNF-α)などのサイトカインを产生し、主として細胞性免疫を促進する。一方、Th2細胞はIL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13などのサイトカインを产生し、主として液性免疫、すなわち抗体産性を促進する。免疫応答はTh1細胞とTh2細胞のバランスの上に調節され、Th1細胞の产生するIFN-γは、Th1細胞への分化を促進し、Th2細胞への分化を阻害する。また、Th2細胞の产生するIL-4は、Th2細胞への分化を

促進し、 $T_{h1}$ 細胞への分化を阻害する。近年、 $T_{h1}$ ／ $T_{h2}$ 細胞のバランスの破綻によりさまざまな免疫性疾患が発症することが明らかになってきており、アレルギー性疾患や全身的自己免疫疾患においては $T_{h2}$ 細胞が、臓器特異的自己免疫疾患においては $T_{h1}$ 細胞が優位な状態であることが報告されている。 $T_{h2}$ 細胞の產生するサイトカインの中で、IL-4はイムノグロブリンE(IgE)へのクラススイッチおよび $T_{h2}$ 細胞への分化誘導などの作用を有し、特にアレルギーの病態形成に深く関与していることが示唆されている。実際に、喘息患者の肺胞洗浄液中でIL-4が高値を示すことや、アトピー性皮膚炎患者の皮疹部でIL-4のmRNAの発現が亢進していることが多数報告されており、 $T_{h2}$ 細胞の機能亢進がこれらの疾患の発症および進行に重要な役割を果たしていると考えられる(Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., Vol. 12, pp. 477-487, 1995, J. Immunol., Vol. 158, pp. 3539-3544およびJ. Exp. Med., Vol. 173, pp. 775-778, 1991)。また、IL-4遺伝子の欠損マウスにおいては、種々のアレルギー性反応が起りにくくなることから、動物モデルにおいても、IL-4を產生する $T_{h2}$ 細胞が、アレルギー性反応の誘導に深く関与していることが示唆されている(Nature, Vol. 362, pp. 245-247, 1993およびJ. Exp. Med., Vol. 183, pp. 195-201, 1996)。以上のような知見から、アレルギー性疾患の患者において、 $T_{h2}$ 細胞からのIL-4產生を選択的に抑制し、 $T_{h2}$ 細胞が関与する免疫応答を抑制する薬剤は有用な抗アレルギー薬となり得ると考えられる。現在、アレルギー性疾患の治療薬としては、ステロイド剤が幅広く使用され、高い有効性を示している。ステロイド剤は強力な抗炎症作用を有するが、それに加えて、リンパ球増殖抑制作用、サイトカインの产生抑制作用、ロイコトリエン等のメディエーターの产生抑制作用等を有している。しかし、ステロイド剤はその作用が広範に渡るために、長期連用あるいは大量投与によって大腿骨骨頭壊死等の重篤な副作用を発現することが知られており、このような副作用の軽減がステロイド療法における課題となっている。最近開発されたトシリ酸スラタスト(IPD-1151T)は $T_{h2}$ 細胞からのIL-4およびIL-5の產生を選択的に抑制する作用を有し、喘息やアトピー性皮膚炎に対して有効であるという臨床成績が報告されている(臨床医薬, Vol. 8, No. 7, 1992)。しかし、IPD-1151TのIL-4およびIL-5の产生抑制作用は強力ではなく、かつ高濃度でのみ作用を示すことから、より強力な作用を有する薬剤の開発が期待されている。一方、カルシニューリン経路を阻害することによって免疫抑制作用を発揮するタクロリムスは、 $T_{h1}$ 細胞

からのIL-2およびIFN- $\gamma$ 产生を抑制するばかりでなく、 $T_{h2}$ 細胞からのIL-4产生をも強力に抑制し、急性拒絶反応の抑制に加えて、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患に対しても有効であること明らかにされている。しかし、タクロリムスは神経毒性、腎毒性などの副作用が発現することに加えて、その作用がIL-4产生に対して選択的ではなく、IL-2などのサイトカインの产生を幅広く抑制することから、易感染性の問題を有している。従って、ステロイド剤あるいはタクロリムスなどと同等の強い抗アレルギー作用を有し、かつ、副作用の少ないアレルギー性疾患治療薬の登場が期待されているのが現状である。 $T_{h2}$ 細胞からのIL-4等の $T_{h2}$ サイトカインの产生を強力に抑制し、かつ $T_{h1}$ 細胞からのIL-2、IFN- $\gamma$ 产生抑制作用が弱い、すなわち $T_{h2}$ サイトカインの产生を選択的に抑制する化合物は、アレルギー患者における $T_{h2}$ 細胞関与の免疫応答の亢進を抑制し、 $T_{h1}$ / $T_{h2}$ バランスの偏向を改善することが可能であり、既存薬と比較して副作用の少ないアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患の予防および治療に有用な薬剤となりうることが期待される。本発明の目的は、 $T_{h2}$ 細胞から產生されるサイトカインの中で、特にアレルギー性疾患の病態形成および進行に深く関与するIL-4の产生を選択的に抑制する薬物を提供することである。

**【0002】**

**【課題を解決するための手段】** 本発明者等は上記の状況を鑑み鋭意検討を行った結果、下記の一般式により表されるアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩が、IL-4の产生を選択的に抑制することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下の通りである。

1. 一般式 (I)

**【化7】**

(I)

(式中、R<sup>1</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、置換基を有していてもよいアミノ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルまたは置換基を有していてもよいシクロアルケニルを示す。環Qは、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいシクロヘキサンまたは置換基を有していてもよい複素芳香環を示す。R<sup>2</sup>は水素、アルキ

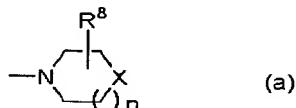
ル、ヒドロキシアルキル、アシリオキシアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキルまたはアルコキシカルボニルアルキルを示す。ZはCHまたはNを示す。R<sup>3</sup>はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルケニル、アルキニルまたはハロアルキルを示す。R<sup>4</sup>は水素、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。R<sup>5</sup>は、アルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、置換基を有していてもよいアミノアルキル、水酸基、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシカルボニルアルコキシ、置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、メルカプト、アルキルチオ、ヒドロキシアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、置換基を有していてもよいアミノアルキルチオ、

基: O-Het (基中、Hetは置換基を有していてもよい酸素原子または窒素原子から選ばれる複素原子を含有した飽和複素環を示す。)

基: N (R<sup>6</sup>) (R<sup>7</sup>)

(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアミノアルキルを示すか、あるいはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成する基を示す。) または、式

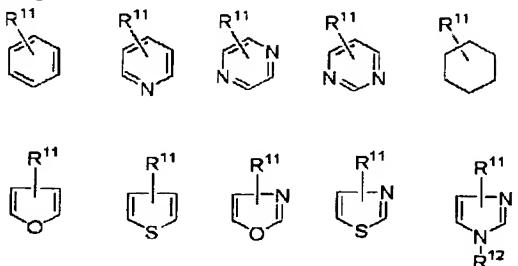
【化8】



(式中、R<sup>8</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノまたはヒドロキシを示す。Xはエチレンケタールあるいはプロピレンケタール化されたメチレンを示す。nは0、1、または2を示す。) により表される基を示す。) により表されるアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

2. 環Qが下記式

【化9】



(式中、R<sup>11</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコキシカルボニルを示す。R<sup>12</sup>は水素、アルキル、

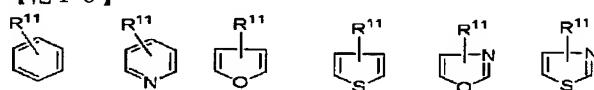
10

アルコキシカルボニルアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アシリオキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。) により表されるベンゼンまたは複素芳香環である前記1記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。他の記号は前記1の通りである。

3. ZがCHを示し、R<sup>4</sup>が水素を示し、R<sup>3</sup>がアニリド基を基準としてフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルである前記1記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。他の記号は前記1の通りである。

4. 環Qが下記式

【化10】

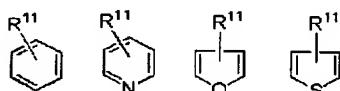


(R<sup>11</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコキシカルボニルを示す。) により表されるベンゼンまたは複素芳香環を示し、ZはCHを示し、R<sup>2</sup>は水素または

20 アルキルを示し、R<sup>3</sup>はアニリド基を基準としてフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、R<sup>4</sup>は水素である請求項1記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。他の記号は前記1の通りであるが、R<sup>5</sup>はアニリド基を基準としてフェニル基の4位に置換する。

5. 環Qが下記式

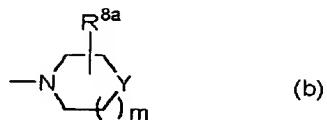
【化11】



(式中、R<sup>11</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはアルコキシカルボニルを示す。) を示し、ZはCHを示し、R<sup>2</sup>は水素またはアルキルを示し、R<sup>3</sup>はアニリド基を基準としてフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、R<sup>4</sup>は水素である前記1記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。他の記号は前記1の通りであるが、R<sup>5</sup>はアニリド基を基準としてフェニル基の4位に置換する。

40 6. R<sup>5</sup>の基: N (R<sup>6</sup>) (R<sup>7</sup>)において、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成する基が、式

【化12】



(式中、R<sup>8a</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノまたはヒドロキシを示す。YはCH

50 50

2、 $\text{CH}-\text{R}^9$ 、または $\text{N}-\text{R}^{10}$ を示す。 $m$ は0、1または2を示す。ここで、 $\text{R}^9$ はヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、4-ピペリジニルまたはモルホリノを示し、 $\text{R}^{10}$ は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、4-ピペリジニルまたは3、4、5、6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルを示す。)により表される基である前記1記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

7. (1)  $\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]-4-\text{ヨードベンザミド}$ 、(2)  $4-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]$ ベンザミド、(3)  $\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]-3-\text{ヨードベンザミド}$ 、(4)  $3-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]$ ベンザミド、(5)  $5-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]$ フラン-2-カルボキサミド、(6)  $5-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(2,2-\text{ジメチル}-3-\text{ヒドロキシプロポキシ})\text{フェニル}]$ フラン-2-カルボキサミド、(7)  $5-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[2-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{ピリジン}-5-\text{イル}]$ フラン-2-カルボキサミド、(8)  $5-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{モルホリノピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]$ フラン-2-カルボキサミド、(9)  $5-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-[4-(3,4,5,6-\text{テトラヒドロ-2H-ピラン}-4-\text{イル})\text{ピペラジン}-1-\text{イル}]\text{フェニル}]$ フラン-2-カルボキサミド、(10)  $5-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-\text{ピペリジノフェニル}]$ フラン-2-カルボキサミド、(11)  $5-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(1,4-\text{ジオキサー}-8-\text{アズスピロ}[4,5]\text{デカ}-8-\text{イル})\text{フェニル}]$ フラン-2-カルボキサミド、(12)  $5-(4-\text{クロロ}-2-\text{ニトロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]$ フラン-2-カルボキサミド、(13)  $5-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]$ チオフェン-2-カルボキサミド、(14)  $\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]-5-(1-\text{シクロヘキセニル})$ チオフェン-2-カルボキサミド、(15)  $4-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]$ チアゾール-2-カルボキサミド、(16)  $5-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]$ オキサ

ソール-2-カルボキサミド、(17)  $3-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]-5-\text{エトキシカルボニルベンザミド}$ 、(18)  $3-(4-\text{クロロフェニル})-5-\{[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]\text{アミノカルボニル}\}$ 安息香酸、(19)  $5-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]$ ニコチンアミド、(20)  $6-(4-\text{クロロフェニル})-\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]$ ピリジン-2-カルボキサミド、(21)  $\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]-4-\text{シクロヘキシルベンザミド}$ 、(22)  $\text{N}-[3-\text{シアノ}-4-(4-\text{ヒドロキシピペリジン}-1-\text{イル})\text{フェニル}]-4-(1-\text{ピロロ})$ ベンザミドから選ばれる前記1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

8. 前記1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩と医薬上許容し得る坦体からなる医薬組成物。

9. 前記1記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。

10. 前記1記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有する活性化リンパ球からのサイトカイン産生抑制剤。

11. 前記1に記載のアミド化合物またはその医薬として許容し得る塩を含有する2型ヘルパーT細胞からのインターロイキン4産生に対する選択的抑制剤。

12. 前記1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有するアレルギー疾患の予防または治療薬。

13. 前記1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を含有するアトピー性皮膚炎、喘息、またはアレルギー性鼻炎の予防または治療薬。

14. 前記1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩、および免疫抑制剤、ステロイド剤および抗アレルギー薬から選択される1ないし2以上の薬剤とからなる併用組成物。

15. 免疫抑制剤がタクロリムス水和物、アスコマイシンおよびFTY720から選択される前記14に記載の併用組成物。

16. ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサン、ヒドロコルチゾン、クロベタゾン、フルメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、アルクロメタゾン、フルオロシノロンアセトニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デブロドン、ハルシノニド、アムシノニド、フルオシノニド、ジフルコルトロン、ブデソニド、ジフルペレドナート、ジフロラゾン、クロベタゾールおよびそれらの脂肪酸エステル類から選択される前記14に記載の併用組成物。

17. 抗アレルギー剤がクロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ペミロラスト、オザグレル、スプラタスト、プランルカスト、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、エメダスチン、エピナスチン、アステミゾールおよび各種抗ヒスタミン薬から選択される前記14に記載の併用組成物。

18. 前記1に記載のアミド化合物またはその医薬上許容しうる塩、および、免疫抑制剤、ステロイド剤および抗アレルギー剤から選択される1ないし2以上の薬剤とからなる作用増強剤。

19. 免疫抑制剤がタクロリムス水和物、アスコマイシンおよびFTY720から選択される前記18に記載の作用増強剤。

20. ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、クロベタゾン、フルメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、アルクロメタゾン、フルオロシノロンアセトニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デプロドン、ハルシノニド、アムシノニド、フルオシノニド、ジフルコルトロン、ブデソニド、ジフルペレドナート、ジフロラゾン、クロベタゾールおよびそれらの脂肪酸エステル類から選択される前記18に記載の作用増強剤。

21. 抗アレルギー剤がクロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ペミロラスト、オザグレル、スプラタスト、プランルカスト、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、エメダスチン、エピナスチン、アステミゾーおよび各種抗ヒスタミン薬から選択される前記18に記載の作用増強剤。

#### 【0003】

【発明の実施の形態】本発明は、抗原で感作されたTh2細胞から產生され、Th2細胞への分化誘導をも促進するIL-4に着目し、Th2細胞からのIL-4產生を選択的に抑制する作用を有する合成低分子化合物を供給することを目的とする。ここで、IL-4產生の選択的抑制作用の背景には、IL-4の転写を調節する転写因子であるNFAT、c-Maf、NIP45、GATA-3、JunBが存在することから、これら転写因子の関与する経路の抑制をも包含するものである。さらに、IL-4产生の抑制を介してTh2細胞の分裂増殖および分化誘導を抑制し、Th2細胞の関与する免疫応答への偏向を改善することから、Th2細胞からのIL-4产生の抑制に加えて、Th2細胞から產生されるIL-5、IL-6、IL-13等のTh2サイトカイン产生をも抑制する化合物を提供することも含まれる。

【0004】本明細書における各記号で表される置換基について以下に説明する。R<sup>1</sup>におけるハロゲンとは、

(8) 14  
 フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。R<sup>1</sup>におけるアルキルとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどがあげられ、好ましくはメチルである。R<sup>1</sup>におけるアルコキシとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどがあげられる。R<sup>1</sup>における置換基を有していてもよいアミノとは、置換基として炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個のアシル（ホルミル、アセチル、プロピオニルなど）およびベンゾイルから選ばれる置換基によりモノまたはジ置換されていてもよく、具体的にはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノがあげられる。R<sup>1</sup>における置換基を有していてもよいアリールとは、フェニル、ナフチルなどを示し、置換基としてハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1から4個のアルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、炭素数1から4個のアルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど）、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数1～4個のアルキレンジオキシ（メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、1,1-ジメチルメチレンジオキシなど）および炭素数1から4個のハロアルキル（フルオロメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルなど）から選ばれる基を1～3個有していてもよく、好ましい置換基としてはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アルキレンジオキシおよびニトロである。置換アリールの具体例としては、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4-ジエトキシフェニル、4-シアノフェニル、4-カルボキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、3,4-エチレンジオキシフェニルなどがあげられる。R<sup>1</sup>における置換基を有していてもよいアリールアルキルとは、アリール（フェニル、ナフチルなど）が炭素数1から4個のアルキルに置換したものであって、例えばフェニルメチル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどがあげられる。置換基としては、前記のアリールと同様の置換基が

挙げられる。R<sup>1</sup>における置換基を有していてもよいヘテロアリールとは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有する5または6員環のヘテロアリールであって、置換基として炭素数1から4個のアルキル、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）などが置換していてもよく、例えばピリミジル、4-, 6-ジメチルピリミジル、ピリダジニル、6-クロロピリダジニル、チエニル、5-メチルチエニル、5-クロロチエニル、ピリジルなどがあげられる。R<sup>1</sup>における置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルとは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有する5または6員環のヘテロアリール（前記と同義）が炭素数1から4個のアルキルに置換したものであって、例えば2-チエニルメチル、2-(2-チエニル)エチル、3-(2-チエニル)プロピル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチルなどがあげられる。ヘテロアリールにおける置換基としては、前記ヘテロアリールと同様の置換基が挙げられる。R<sup>1</sup>における置換基を有していてもよいシクロアルキルとは、炭素数3から6個のシクロアルキルであって、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。置換基としては、前記アリールと同様の置換基が挙げられる。R<sup>1</sup>における置換基を有していてもよいシクロアルケニルとは、炭素数3から6個のシクロアルケニルであって、例えばシクロプロペニル、シクロブテン、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどがあげられる。置換基としては、前記アリールと同様の置換基が挙げられる。

【0005】環Qにおける置換基を有していてもよい複素芳香環とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる複素原子を1ないし3個含有する5または6員環の芳香族環であって、たとえばピリジン、ピラジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イミダゾールなどが挙げられ、置換基として炭素数1から4個のアルキル、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）などが置換していてもよい。環Qにおけるベンゼン、シクロヘキサンは前記の複素芳香環と同様の置換基を有することができる。

【0006】R<sup>2</sup>におけるアルキルとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなどを示し、好ましくはメチル、エチルである。R<sup>2</sup>におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）に水酸基が置換したものであって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられる。R<sup>2</sup>、R<sup>1,2</sup>におけるアシルオキシアリルとは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）に炭素数1から4個のアシルオキシ（ホルミルオキ

シ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど）が置換したものであって、具体的にはホルミルオキシメチル、2-ホルミルオキシエチル、アセチルオキシメチル、2-アセチルオキシエチル、3-アセチルオキシプロピル、4-アセチルオキシブチル、プロピオニルオキシメチルなどがあげられ、好ましくは2-アセチルオキシエチルである。R<sup>2</sup>におけるアミノアルキルとは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）にアミノ基が置換したものであって、例えばアミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチルなどがあげられる。R<sup>2</sup>、R<sup>1,2</sup>におけるヒドロキシカルボニルアルキルとは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）にヒドロキシカルボニルが置換したものであって、例えば、ヒドロキシカルボニルメチル、2-ヒドロキシカルボニルエチル、3-ヒドロキシカルボニルプロピル、4-ヒドロキシカルボニルブチルなどがあげられ、好ましくはヒドロキシカルボニルメチル、3-ヒドロキシカルボニルプロピルである。R<sup>2</sup>、R<sup>1,2</sup>におけるアルコキシカルボニルアルキルとは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）にアルコキシ部が炭素数1～4個のアルコキシカルボニル（前記と同義）が置換したものであって、例えば、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルプロピル、メトキシカルボニルブチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチルなどがあげられ、好ましくはエトキシカルボニルメチルである。

【0007】R<sup>3</sup>におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、好ましくは塩素、臭素である。R<sup>3</sup>におけるアルキルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルを示し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどがあげられ、炭素数1～3個のアルキルが好ましく、特にメチルが好ましい。R<sup>3</sup>におけるアルコキシとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシを示し、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられ、なかでも炭素数1～3個のアルコキシが好ましい。R<sup>3</sup>におけるアルケニルとは、炭素数2～4個の直鎖または分枝鎖状のアルケニルであって、例えばエテニル、1-プロペニル、1-ブテニルなどがあげられ、特にエテニルが好ましい。R<sup>3</sup>におけるハロアルキルとは、炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のハロアルキルであって、例えばフルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルなどが

あげられ、特にトリフルオロメチルが好ましい。 $R^3$ におけるアルコキシカルボニルとは、アルコキシ部が炭素数1から4個のアルコキシカルボニル（前記と同義）を示し、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどがあげられる。 $R^3$ におけるアルキニルとは、炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキニルであって、例えばエチニル、1-ブロピニル、1-ブチニルなどがあげられ、特にエチニルが好ましい。

【0008】 $R^4$ におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、好ましくは塩素である。 $R^5$ におけるアルキルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシルなどがあげられ、なかでも炭素数4～6個のアルキルが好ましい。 $R^5$ におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）に水酸基が置換したものであって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられる。 $R^5$ におけるヒドロキシカルボニルアルキルとは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）にヒドロキシカルボニルが置換したものであって、例えば、ヒドロキシカルボニルメチル、2-ヒドロキシカルボニルエチル、3-ヒドロキシカルボニルプロピル、4-ヒドロキシカルボニルブチルなどがあげられる。 $R^5$ における置換基を有していてもよいアミノアルキルとは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）にアミノ基が置換したものであって、該アミノ基は置換基として炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個のアシル（前記と同義）およびベンゾイルなどでモノまたはジ置換されていてもよく、具体的にはアミノメチル、2-アミノエチル、ジメチルアミノメチル、2-ジエチルアミノメチル、ホルミルアミノメチル、アセチルアミノメチル、2-ホルミルアミノエチル、2-アセチルアミノエチル、ベンゾイルアミノメチルなどがあげられる。また、該アミノ基は環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成してもよく、例えばピロリジン、置換基を有していてもよいピペリジン、ホモピペリジン、置換基を有していてもよいピペラジン、置換基を有していてもよいホモピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンなどがあげられる。具体的には、ピペリジノメチル、2-ピペリジノエチル、モルホリノメチル、2-モルホリノエチル、チオモルホリノメチル、ピペラジノメチル、(4-モルホリノピペリジン-1-イル)メチルなどがあげられる。

【0009】 $R^5$ におけるアルコキシとは、炭素数1か

ら6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであり、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ネオヘキシルオキシなどがあげられ、なかでも炭素数4～6個のアルコキシが好ましい。 $R^5$ におけるハロアルコキシとは、炭素数1～4個のアルコキシ（前記と同義）にハロゲン（前記と同義）が置換したものであって、例えばフルオロメトキシ、クロロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-トリフルオロエトキシなどがあげられ、好ましくは2,2,2-トリフルオロエトキシである。 $R^5$ におけるアリールオキシとは、フェニルオキシ、ナフチルオキシなどがあげられ、フェニルオキシが好ましい。

【0010】 $R^5$ におけるシクロアルキルオキシとは、炭素数3から6個のシクロアルキルオキシであって、例えばシクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどがあげられ、シクロヘキシルオキシが好ましい。 $R^5$ におけるヒドロキシアルコキシとは、炭素数3から6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシにヒドロキシが置換したものであって、例えば3-ヒドロキシプロポキシ、1-メチル-1-ヒドロキシエトキシ、4-ヒドロキシブトキシ、5-ヒドロキシペンチルオキシ、6-ヒドロキシヘキシルオキシがあげられる。 $R^5$ におけるヒドロキシカルボニルアルコキシとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシにヒドロキシカルボニルが置換したものであって、例えばヒドロキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシカルボニルエトキシ、3-ヒドロキシカルボニルプロポキシ、4-ヒドロキシカルボニルブトキシがあげられる。

【0011】 $R^5$ における置換基を有していてもよいアミノアルコキシとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ（前記と同義）にアミノが置換したものであり、該アミノ基には置換基として炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個のアシル（前記と同義）およびベンゾイルを有していてもよい。また、該アミノ基は環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成してもよく、例えば、ピロリジン、置換基を有していてもよいピペリジン、ホモピペリジン、置換基を有していてもよいピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンなどがあげられる。具体的にはアミノメトキシ、アミノエトキシ、アミノプロポキシ、メチルアミノメトキシ、ジメチルアミノメトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、ホルミルアミノメトキシ、アセチルアミノメトキシ、プロピオニルアミノメトキシ、ベンゾイルアミノメトキシ、モルホリノメトキシ、2-モルホリノエトキシ、3-モルホリノプロポキシ、2-ジメチル-3-モルホリノプロポキシ、4-モルホリノブトキシ、5-モルホリノペン

チルオキシ、6-モルホリノヘキシルオキシ、チオモルホリノメトキシ、2-チオモルホリノエトキシ、3-チオモルホリノプロポキシ、2, 2-ジメチル-3-チオモルホリノプロポキシ、4-チオモルホリノブトキシ、5-チオモルホリノベンチルオキシ、6-チオモルホリノヘキシルオキシ、ピペリジノメトキシ、2-ピペリジノエトキシ、3-ピペリジノプロポキシ、2, 2-ジメチル-3-ピペリジノプロポキシ、4-ピペリジノブトキシ、5-ピペリジノベンチルオキシ、6-ピペリジノヘキシルオキシ、ピペラジノメトキシ、2-ピペラジノエトキシ、3-ピペラジノプロポキシ、2, 2-ジメチル-3-ピペラジノプロポキシ、4-ピペラジノブトキシ、5-ピペラジノベンチルオキシ、6-ピペラジノヘキシルオキシ、2-ピロリジノエトキシ、3-ピロリジノプロポキシなどがあげられる。なかでも、2-ジメチルアミノエトキシ、4-モルホリノブトキシ、3-モルホリノプロポキシ、2-モルホリノエトキシ、モルホリノメトキシ、2, 2-ジメチル-3-モルホリノプロポキシが好ましい。

【0012】R<sup>5</sup>におけるアルキルチオとは、アルキル部が炭素数1から6個であって、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、n-ブチルチオ、ペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオなどがあげられる。R<sup>5</sup>におけるヒドロキシアルキルチオとは、アルキル部が炭素数1から6個であって、例えばヒドロキシメチルチオ、2-ヒドロキシエチルチオ、3-ヒドロキシプロピルチオ、4-ヒドロキシブチルチオ、5-ヒドロキシベンチルチオ、6-ヒドロキシヘキシルチオがあげられる。R<sup>5</sup>におけるヒドロキシカルボニルアルキルチオとは、アルキル部が炭素数1から4個であって、例えばヒドロキシカルボニルメチルチオ、2-ヒドロキシカルボニルエチルチオ、3-ヒドロキシカルボニルプロピルチオ、4-ヒドロキシカルボニルブチルチオがあげられる。

【0013】R<sup>5</sup>における置換基を有していてもよいアミノアルキルチオとは、アルキル部が炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であり、該アミノ基に置換基として炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個のアシル（前記と同義）およびベンゾイルが置換していてもよい。また、該アミノ基は環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成してもよく、例えば、ピロリジン、置換基を有していてもよいピペリジン、ホモピペリジン、置換基を有していてもよいピペラジン、置換基を有していてもよいホモピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンなどがあげられる。具体的にはアミノメチルチオ、2-アミノエチルチオ、3-アミノプロピルチオ、4-アミノブチルチオ、ジメチルアミノメチルチオ、ジエチルアミノメチルチオ、2-ジメチルアミノエチルチオ、3-ジメチルアミ

ノプロピルチオ、4-ジメチルアミノブチルチオなど、ホルミルアミノメチルチオ、2-ホルミルアミノエチルチオ、アセチルアミノメチルチオ、2-アセチルアミノエチルチオ、ベンゾイルアミノメチルチオ、2-ベンゾイルアミノエチルチオ、モルホリノメチルチオ、2-モルホリノエチルチオ、3-モルホリノプロピルチオ、4-モルホリノブチルチオ、5-モルホリノベンチルチオ、6-モルホリノヘキシルチオ、チオモルホリノメチルチオ、2-チオモルホリノエチルチオ、3-チオモルホリノプロピルチオ、4-チオモルホリノブチルチオ、5-チオモルホリノベンチルチオ、6-チオモルホリノヘキシルチオ、ピペリジノメチルチオ、2-ピペリジノエチルチオ、3-ピペリジノプロピルチオ、4-ピペリジノブチルチオ、5-ピペリジノベンチルチオ、6-ピペリジノヘキシルチオ、ピペラジノメチルチオ、2-ピペラジノエチルチオ、3-ピペラジノプロピルチオ、4-ピペラジノブチルチオ、5-ピペラジノベンチルチオ、6-ピペラジノヘキシルチオ、2-ピロリジノエチルチオ、3-ピロリジノプロピルチオがあげられる。R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>におけるアルキルとは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）であって、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどがあげられ、好ましくはエチルである。

【0014】R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）に水酸基が置換したものであって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられ、好ましくは2-ヒドロキシエチルである。R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>におけるアミノアルキルとは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）にアミノ基が置換したものであって、該アミノ基は炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個のアシル（前記と同義）およびベンゾイルにより置換されていてもよく、具体的にはアミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ホルミルアミノメチル、2-ホルミルアミノエチル、アセチルアミノメチル、2-アセチルアミノエチル、ベンゾイルアミノメチルなどがあげられる。R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>における隣接する窒素原子と一緒にになって環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成する基とは、ピロリジン、置換基を有していてもよいピペリジン、ホモピペリジン、置換基を有していてもよいピペラジン、置換基を有していてもよいホモピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンから選ばれる環状アミンを意味する。

【0015】前述の置換基を有していてもよいピペリジンにおける置換基とは、ヒドロキシ；カルボキシ；アルコキシ部が炭素数1から4個のアルコキシカルボニル（前記と同義）；炭素数1～4個のヒドロキシアルキル（前記と同義）；アルコキシ部が炭素数1～4個のアル

コキシアルコキシ（メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、2-メトキシエトキシ、3-メトキシプロボキシ、4-メトキシブトキシなど）；アルキル部が炭素数1から4個のカルボキシアルキルカルボニルオキシ（カルボキシメチルカルボニルオキシ、2-カルボキシエチルカルボニルオキシなど）；炭素数1から4個のアシルオキシ（前記と同義）；ベンゾイルオキシ；フェニル；炭素数1から4個のアルキレンジオキシ（メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）；オキソ；炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）、アルコキシ部ならびにアルキル部がそれぞれ炭素数1～4個のアルコキシアルキル（メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチルなど）または炭素数1から4個のヒドロキシアルキル（前記と同義）でモノまたはジ置換していくてもよいアミノ；置換基（ヒドロキシ、炭素数1～4個のアルコキシ、オキソなど）を有していくてもよいピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、置換基（炭素数1～4個のアルキル、炭素数1～4個のアシルなど）を有していくてもよいピペラジンなどから選ばれる環状アミン（当該環状アミンはN-オキサイドであってもよい）；モルホリノメチルなどがあげられる。具体的にはピペリジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、4-カルボキシピペリジン-1-イル、4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル、4-((2-カルボキシエチル)カルボニルオキシ)ピペリジン-1-イル、4-ベンゾイルオキシピペリジン-1-イル、4-ピペリジノピペリジン-1-イル、4-モルホリノピペリジン-1-イル、4-チオモルホリノピペリジン-1-イル、4-(N-オキシドモルホリノ)ピペリジン-1-イル、4-エチレンジオキシピペリジン-1-イル、4-オキソピペリジン-1-イル、4-アミノピペリジン-1-イル、4-(N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピペリジン-1-イル、4-(N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピペリジン-1-イル、4-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)ピペリジン-1-イル、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-フェニルピペリジン-1-イル、4-(N-(2-メトキシエチル)アミノ)ピペリジン-1-イル、4-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)ピペリジン-1-イル、4-(N-(2-メトキシエチル)アミノ)ピペリジン-1-イル、4-(N-(2-メトキシエチル)アミノ)ピペリジン-1-イル、4-(2-メトキシエチル)オキシピペリジン-1-イル、4-

(12)  
22

ル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル、4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-(4-モルホリノメチル)ピペリジン-1-イル、4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-(4-オキソピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルなどがあげられる。

**【0016】**前述の置換基を有していてもよいピペラジンにおける置換基とは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）；アルキル部が炭素数1～4個のカルボキシアルキル（カルボキシルメチル、カルボキシエチルなど）；炭素数1から4個のヒドロキシアルキル（前記と同義）；アルキル部およびアルコキシ部が炭素数1～4個のアルコキシアルキル（前記と同義）；アルコキシ部およびアルキル部がそれぞれ炭素数1から4個のヒドロキシアルコキシアルキル（ヒドロキシメトキシメチル、ヒドロキシエトキシエチルなど）；カルボキシ；アルコキシ部が炭素数1から4個のアルコキシカルボニル（前記と同義）；アルコキシ部およびアルキル部がそれぞれ炭素数1から4個のアルコキシカルボニルアルキル（前記と同義）；炭素数1から4個のアシル（前記と同義）；アシル部およびアルキル部が炭素数1から4個のアシルオキシアルキル（前記と同義）；置換基を有していくてもよい炭素数1から4個のアミノアルキル（前記と同義）；アルキル部が炭素数1から4個のカルボキシアルキルカルボニルオキシ（カルボキシメチルカルボニルオキシ、(2-カルボキシエチル)カルボニルオキシなど）；ヘテロアラルキル（炭素数1から4個のアルキルにピリジル、チエニル、フリルなどのヘテロアリールが置換したもの）；ハログン（前記と同義）、炭素数1～4個のアルキル（前記と同義）および炭素数1～4個のアルコキシ（前記と同義）から選ばれる置換基で置換されたフェニル；3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル；3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル；5-メチルイソキサゾール-4-イルカルボニル；2-シアノ-3-ヒドロキシクロトノイルなどがあげられる。具体的にはピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル、4-(第3級ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル、4-(エトキシカルボニルメチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-エトキシカルボニルエチル)ピペラジン-1-イル、4-(3-エトキシカルボニルプロピル)ピペラジン-1-イル、4-(カルボキシメチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-カルボキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-(3-カルボキシプロピル)ピペラジン-1-イル、4-(2-カルボキシエチル)カルボニルオキシ)ピペラジン-1-イル、4-

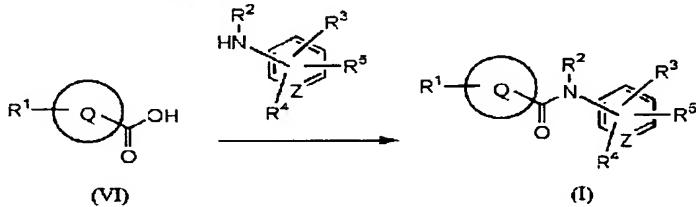
50 ((2-カルボキシエチル)カルボニルオキシ)ピペラ

23

ジン-1-イル、4-(5-メチルイソキサゾール-4-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル、4-(2-シアノ-3-ヒドロキシクロトノイル)ピペラジン-1-イル、4-(ジメチルアミノメチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル、3,5-ジメチル-4-エトキシカルボニルメチルピペラジン-1-イル、3,5-ジメチル-4-カルボキシメチルピペラジン-1-イル、4-(3-(3-ピリジル)プロピル)ピペラジン-1-イル、4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-アセチルオキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル、4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル、4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル、4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル、4-(4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル、4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル、4-メトキシメチルピペラジン-1-イル、4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-(3-メトキシプロピル)ピペラジン-1-イルなどがあげられる。

【0017】前述の置換基を有していてもよいホモピペラジンとは、置換基として炭素数1～4個のアルキル（前記と同義）、炭素数1～4個のヒドロキシアルキル（前記と同義）が置換していてもよく、具体的にはホモピペラジン、4-(ヒドロキシメチル)ホモピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ホモピペラジン-1-イル、4-メチルホモピペラジン-1-イルなどがあげられる。Hettにおける置換基を有していてもよい酸素原子または窒素原子から選ばれる複素原子を含有した飽和複素環とは、5または6員環であり、置換基としては炭素数1～4個のアルキル（前記と同義）、アリールアルキル（前記と同義）などがあげられる。具体的には、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-ベンジルピペリジン-4-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、1-エチルピロリジン-3-イル、1-ベンジルピロリジン-3-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロフラン-3-イルなどがあげられる。

【0018】R<sup>8</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>におけるアルキルとは、炭素数1から4個の直鎖または分



24

枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどがあげられ、好ましくはメチルである。R<sup>8</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>11</sup>におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。R<sup>8</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>11</sup>におけるアルコキシとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどがあげられる。R<sup>9</sup>、R<sup>12</sup>におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）に水酸基が置換したものであって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられ、好ましくはヒドロキシメチルである。R<sup>11</sup>におけるアルコキシカルボニルとは、アルコキシ部が炭素数1から4個のアルコキシカルボニル（前記と同義）を示し、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどがあげられる。

20 【0019】本発明化合物の医薬上許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩などの無機酸との塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの有機酸との塩、あるいはカルボキシル基を含む場合は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩などの金属塩、トリエチルアミンなどのアミンとの塩またはリジンなどの二塩基性アミノ酸30 との塩があげられる。また、本発明化合物は水和物（1水和物、1/2水和物、3/4水和物、1/4水和物など）、溶媒和物なども包含される。さらに、本発明化合物はN-オキサイド化合物も包含される。本発明化合物に幾何異性体が存在する場合、本発明はシス体、トランス体さらにはそれらの混合物をも包含するものである。さらに、本発明にその分子内に1個またはそれ以上の不斉中心が存在する場合、それらより各種の光学異性体が存在する。本発明は光学異性体、ラセミ体さらにはジアステレオ異性体、およびそれらの混合物をも包含するものである。

### 【0020】一般合成法

方法1：本発明の化合物（I）は以下の方法により製造することができる。

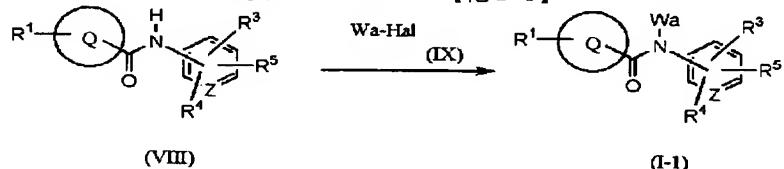
【化 1 3】

(式中、各記号は前記と同義である。) 化合物 (V I) と化合物 (V I I) の縮合反応は、以下の方法 (1)、(2)、(3) により行うことができる。

(1) 化合物(VI)を塩化チオニル等のハロゲン化剤を用いて常法により酸ハライドに変換した後、適当な溶媒(ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど)中、塩基(トリエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウムなど)の存在下、-20℃から溶媒の還流温度で化合物(VII)と30分から12時間縮合させることにより化合物(I)が得られる。なお、本反応では用いる塩基を溶媒として使用することもできる。

(2) 化合物(VI)を必要に応じて適當な溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなど)中、縮合剤(1、3-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、カルボニルジイミダゾールなど)の存在下で化合物(VII)と縮合させるか、あるいは適當な溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)中、シアノリン酸ジエチル等のリン酸エステルおよび塩基(トリエチルアミン、ピリジンなど)の存在下で化合物(VII)と縮合させることにより化合物(I)を製造することができる。反応温度は通常0°Cから

(I) を製造することができる。反応温度は通常 0°C か\*



(式中、W a はR<sup>2</sup>の置換基における水素以外の基を示し、H a 1は塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(VIII)を適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キレン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第3級ブチルアルコールなど)中、塩基(水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミンなど)存在下、化合物(VIII)と-20℃から100℃で30分から24時間反応させることにより化合物(I-1)を得ることができる。

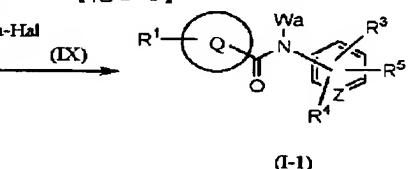
【0022】方法3：本発明の化合物が水酸基を有する場合、カルボン酸化合物、酸ハライド化合物または酸無水物化合物と有機合成化学の分野において通常用いられる縮合反応に付すことにより対応するエステル化合物を製造することができる。また、本発明化合物がカルボン

\*ら100℃であり、反応時間は通常30分から24時間である。なお、縮合剤を用いる反応においては、必要に応じて1-ヒドロキシベンズトリアゾールなどの存在下で行うこともできる。

(3) 化合物(VI)を低級アルコール(メタノール、エタノールなど)または炭酸エステル(クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなど)などとの混合酸無水物に変換した後、適当な溶媒(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、エチレングリコール、テトラヒドロフラン、トルエン、ニトロベンゼンあるいはこれらの混合溶媒など)中または無溶媒で、塩基(トリエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在下、室温から溶媒の還流温度で1から24時間、化合物(VII)と縮合させることにより化合物(I)を得ることができる。なお、本反応において、化合物(VII)のR<sup>2</sup>が水素である場合、有機合成化学の分野において通常用いられる保護基、例えば第3級ブロキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を使用して反応を行うこともできる。

【0021】方法2：化合物(I)において、R<sup>2</sup>がアルキルまたはヒドロキシカルボニルアルキルである化合物は以下の方法により製造することができる。

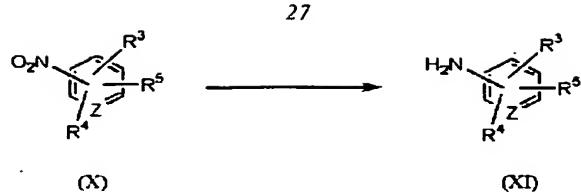
【化 1 4】



酸基を有する場合、アルコール化合物またはフェノール化合物と有機合成化学の分野において通常用いられる縮合反応に付すことにより対応するエステル化合物を製造することができる。さらに、本発明化合物がエステル基を有する場合、酸（塩酸、硫酸など）または塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）と常法により加水分解することによって対応するカルボン酸化合物を製造することができる。また、本発明化合物が、アミノ基を有する場合、塩基（トリエチルアミン、ピリジンなど）存在下でアルキルハライドまたはアシルハライドを用いて常法によりN-アルキル化またはN-アシル化することができる。

【0023】方法4：化合物(VII)において、R<sup>2</sup>が水素である化合物は以下の方法により製造することができる。

【化 1 5】

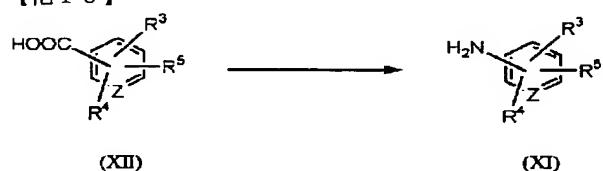


(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(X)を有機合成化学の分野において通常用いられる還元法、例えば適当な溶媒(水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレングリコールまたはそれらの混合溶媒など)中、鉄粉を触媒として希塩酸あるいは触媒量の塩化アンモニウムと処理する方法、あるいはニッケル、パラジウム、白金等の触媒の存在下、水素添加を行う接触還元法、塩化鉄とヒドラジンを用いる方法、液体アンモニア中、ナトリウムやリチウム等のアルカリ金属を用いたバーチ(Birch)還元法等によって化合物(VII-1)が得られる。反応温度は通常室温から溶媒の還流温度であり、反応時間は通常1から24時間である。

【0024】方法5：化合物(XI)は以下の方法により製造することもできる。

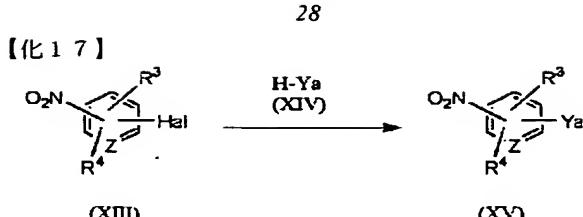
【化 1 6】



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(XII)をシュミット(Schmidt)反応を利用して、適当な溶媒(水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、好ましくはベンゼン)中、アジド化ナトリウムおよび強酸(硫酸、トリフルオロ酢酸など)と室温から溶媒の還流温度で1から24時間処理するか、または適当な溶媒(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、第3級ブタノール、好ましくは第3級ブタノール)中、トリエチルアミンおよびジフェニルホスホニルアジドと室温から溶媒の還流温度で1から24時間反応させた後、酸(塩酸、硫酸など)にて処理することにより、化合物(XI)が得られる。

【0025】方法6：化合物(X)において、R<sup>5</sup>がアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシカルボニルアルコキシ、置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、置換基を有していてもよいアミノアルキルチオまたは基N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)である場合、以下の方法により製造することができる。



(式中、Y<sub>a</sub>はアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシカルボニルアルコキシ、置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、置換基を有していてもよいアミノアルキルチオまたは基N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(XIII)を適當な溶媒(クロロホルム、アセトニトリル、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒など)中または無溶媒で、塩基(水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、ブチルリチウムなど)の存在下、化合物(XIV)と-20℃から100℃で1から24時間反応させるこ<sup>とにより化合物(XV)が得られる。</sup>

【0026】方法7：化合物(XIII)において、R<sup>3</sup>がシアノである化合物は以下の方法により製造することができる。

[化 18]

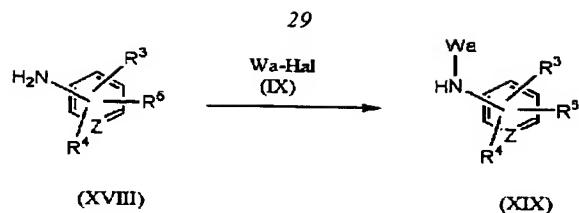


(式中、Gはニトロまたはカルボキシを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(XVII)を適当な溶媒(水、メタノール、エタノール、プロパノール、エチレングリコール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはその混合溶媒など)中、シアノ化剤(シアノ化ナトリウム、シアノ化カリウム、シアノ化第一銅など)と室温から100℃で1から24時間反応させることにより化合物(XVII)を得ることができる。

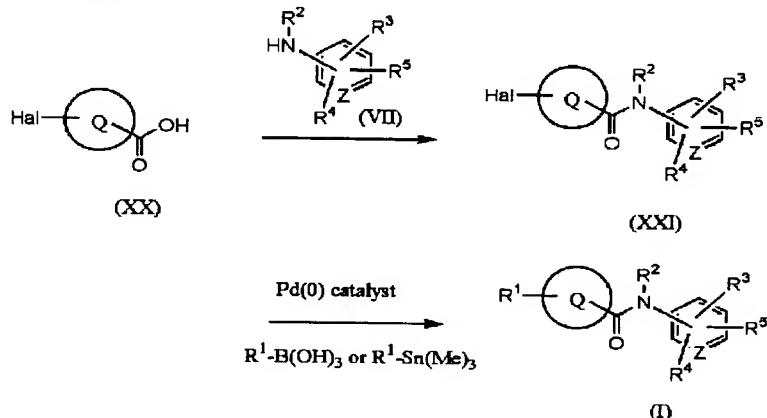
【0027】方法8：化合物(XIX)は、以下の方法により製造することができる。

【化 1 9】



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(XVIII)を酢酸ナトリウムの存在下、無溶媒あるいは適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)中、化合物(IX)と室温から60°Cで1から



(式中、各記号は前記と同義である。)

ハロゲン置換したベンゼンあるいは複素芳香環を有するカルボン酸（XX）と化合物（VII）を方法1の手法により縮合させアミド体（XXI）を得ることができる。得られたアミド体（XXI）をテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム触媒存在下、アリールボランあるいはヘテロアリールボランを用い、適当な溶媒（水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど）中、炭酸ナトリウムあるいは炭酸カリウム水溶液等の塩基を用い、室温から溶媒の還流温度で1から24時間処理するスズキカップリング法にて処理することにより化合物（I）が得られる。または、得られたアミド体（XXI）をテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム触媒存在下、アリールトリメチルスズあるいはヘテロアリールトリメチルスズ等のアルキルスズを用い、適当な溶媒（水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど）中、室温から溶媒の還流温度で1から24時間処理するスタイルカップリング法にて処理することにより化合物（I）が得られる。

【0029】本発明の化合物は、必要に応じて適当な溶媒（水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソ

(16)

特開 2002-338537

30

\* 24時間反応させることにより化合物(XIX)を得ることができる。また、化合物(XVII)をアミノ基の保護基として通常用いられる第3級ブトキシカルボニル基などで常法により保護した後、金属ナトリウム、水素化ナトリウムあるいはナトリウムアミドなどの存在下、化合物(IX)と反応させ、常法により脱保護することにより化合物(XIX)を得ることもできる。

【0028】方法9：化合物(I)は、以下の方法により製造することができる。

【化20】

プロピルアルコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸、または酢酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、クエン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸) と処理することにより酸付加塩とすることができる。得られた化合物がカルボキシル基を含む場合は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、ナトリウムアルコラート等と処理することにより対応する金属塩とすることができます、また、必要に応じて適当な溶媒中、トリエチルアミン等のアミン、あるいはリジン等の二塩基性アミノ酸と処理することにより対応する塩とすることができます。また、本発明化合物の結晶が無水物である場合、水、含水溶媒またはその他の溶媒と処理することにより、水和物(1水和物、1／2水和物、3／4水和物など)、溶媒和物とすることができます。さらに、本発明化合物を過酸化水素、メタクロロ過安息香酸などの酸化剤と常法により処理することによりN-オキサイド化合物に変換することができる。

【0030】このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの有機合成化学の分野における公知の方法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体である場合、たとえば光学活性な酸または塩基との塩による分別結晶法により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通してにより、

所望の光学活性体に分割することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによっても製造することができる。

【0031】本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩は、抗原などで活性化された Th 2 細胞からの IL-4 産生を選択的に抑制する作用を有することから、Th 2 細胞の関与する免疫応答の選択的抑制薬として各種アレルギー性疾患の予防薬または治療薬として有効である。さらに詳細には、本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩は、Th 2 細胞の異常増殖あるいは機能亢進に起因する疾患、たとえば、全身性紅斑性狼瘡、ネフローゼ症候群狼瘡、橋本甲状腺腫、多発性硬化症、重症筋無力症、ネフローゼ症候群、ステロイド依存性およびステロイド抵抗性ネフローゼ、アレルギー性脳脊髄炎、ならびに糸球体腎炎等の治療および予防に使用できる。また、炎症性、増殖性および超増殖性皮膚疾患、ならびに免疫媒介疾患の皮膚における発症、たとえば乾癬、乾癬様関節炎、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、接触性皮膚炎、さらには湿疹皮膚炎、脂漏性皮膚炎、偏平苔癬、天疱瘡、水泡性類天疱瘡、表皮水泡症、じんま疹、脈管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ざ瘡、円形脱毛症、好酸球性筋膜炎および粥状硬化症の治療にも使用できる。

【0032】本発明の化合物は呼吸器疾患、たとえばサルコイドーシス、肺纖維症、特発性間質性肺炎ならびに可逆的閉塞性気道疾患、たとえば気管支喘息、小児喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃性喘息、特に慢性もしくは難治性喘息（たとえば遅発性喘息および気道過敏）、気管支炎等を含む喘息のような症状の治療にも適用可能である。本発明化合物は虚血に関連した肝障害の治療にも使用できる。さらに、特定の眼疾患、たとえばアレルギー性結膜炎、角結膜炎、角膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連したブドウ膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイブス眼病、重症眼内炎症等にも有効である。本発明組成物は間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒性症候群および糖尿病性ネフロパシーのような腎疾患；多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病および神経根症から選択される神経病；甲状腺機能亢進症およびバセドウ氏病のような内分泌疾患；サルコイドーシス、肺纖維症および特発性間質性肺炎のような呼吸器疾患；皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癖、光アレルギー性敏感症および皮膚 T 細胞リンパ腫のような皮膚病；動脈硬化、大動脈炎、結節性多発動脈炎および心筋症のような循環器疾患；強皮症、ペグネル肉芽腫およびシェーグレン症候群のような膠原病；脂肪症；好酸性筋膜炎；歯周疾患；ネフローゼ症候群；溶血性尿毒性症候群；ならびに筋ジストロフィーの治療または予防でも使用できる。本発明化合物は腸の炎症／アレルギー、たとえば C

o e l i a c 病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病および潰瘍性大腸炎ならびに食品に関連したアレルギー性疾患であって、胃腸管には直接関係のない症状を示すもの、たとえば偏頭痛、鼻炎および湿疹の予防または治療にも適している。さらに、肝臓再生活性および／または肝細胞の肥大および過形成を促進する活性を有することから、本発明化合物は免疫原性疾患（たとえば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変および硬化性胆管炎を含む慢性自己免疫性肝疾患）、B 型ウイルス性肝炎、非 A 型／非 B 型肝炎および肝硬変のような肝疾患の治療および予防に使用できる。

【0033】本発明化合物は、また、シャイ・ドレーガー症候群、膿疱性乾癬、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、内分泌性眼障害、進行性全身性硬化症、混合性結合組織病、大動脈炎症候群、ウェグナー肉芽腫、活動性慢性肝炎、エバנס症候群、花粉症、特発性副甲状腺機能低下症、アジソン病（自己免疫性副腎炎）、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性卵巣炎、寒冷血球凝集素症、発作性寒冷血色素尿症、悪性貧血、成人型 T 細胞白血病、自己免疫性萎縮性胃炎、ルポイド肝炎、尿細管間質性腎炎、膜性腎炎、筋萎縮性側索硬化症、リウマチ熱、心筋梗塞後症候群、交感性眼炎の予防または治療に使用することができる。本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、場合によっては他の免疫抑制剤（タクロリムス水和物、アスコマイシン、FTY720など）、ステロイド剤（プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、クロベタゾン、フルメタゾン、トリアムシノロントニド、アルクロメタゾン、フルオロシノロントニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デプロドン、ハルシノニド、アムシノニド、フルオシノニド、ジフルコルトロン、ブデソニド、ジフルペレドナート、ジフロラゾン、クロベタゾールまたはそれらの脂肪酸エステル類など）、抗アレルギー剤（クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ペミロラスト、オザグレル、スプラタスト、プランルカスト、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、エメダスチン、エピナスチン、アステミゾーまたは各種抗ヒスタミニンなど）などと一緒に使用することができる。

【0034】前述のように、本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩は Th 2 細胞からの IL-4 産生を選択的に抑制する新規作用機序を有し、各種アレルギー性疾患あるいは自己免疫疾患の治療に使用される既存の免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤などとは異なる作用機序を有することから、既存の前記薬剤と併用した場合において相乗作用を示すことが期待できる。本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を製薬上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、防腐剤、乳化

剤、希釈剤、溶解補助剤など)と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤(錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散在、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴用剤、点眼剤、眼軟膏剤、坐剤、軟膏剤あるいはローション剤など)の形態で経口的または非経口的に投与することができる。

【0035】医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、点滴法あるいは点眼法などを含むものである。注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。その無菌注射用調剤は、たとえば水溶液などの非毒性の、非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射できる溶液または懸濁液であってもよい。使用することのできるベーヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油を用いることができる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然、合成あるいは半合成の脂肪性油または脂肪酸、そして天然、合成あるいは半合成のモノ、ジあるいはトリグリセリド類も含まれる。注射剤とする場合は、必要により適当な懸濁化剤、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤などを併用してもよい。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管内の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤カプセル剤などの上記したものがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は少なくとも1つの添加物、たとえばショ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネット類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアガム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類、またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、通常のように、さらなる添加物を含むことができ、たとえば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アルコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システィンなどの抗酸化剤、崩解剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤およびピル剤は、さらにエンテリックコーティングされて製造することもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野において通常用いられる不

活性希釈剤、たとえば水などを含んでもよい。点眼剤とする場合は、水性液剤または水溶液が用いられ、特に無菌の注射用水溶液があげられる。この点眼用液剤には緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。軟膏剤とする場合は、油脂性基剤、乳剤性基剤、水溶性基剤、懸濁性基剤などが用いられ、溶解・吸収促進剤を適宜配合することもできる。ローション剤とする場合は、液体媒体に分散または一部溶解させ、乳化剤、溶解・吸収促進剤、粘稠化剤および安定化剤を適宜配合することができる。

【0036】また、本発明の一般式(I)により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩は、免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤と併用することにより優れた治療上の効果を期待することができる。ここで、「併用」とは、本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩と免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤との併用組成物、および本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩を含む免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤の作用増強剤としての使用を意味し、混合せずに、同時に用いる場合あるいは時間差を設けて用いる場合の両方を含み、組み合わせての使用および併用を含むものである。上記一般式(I)により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩および免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤とを併用することを特徴とする本発明の医薬は、本発明一般式(I)により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩と免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤とを組み合わせて用いる限り、その使用形態は特に限定されない。たとえば、(A)一般式(I)で表される化合物またはその医薬上許容しうる塩、および(B)免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤とをそれぞれ通常投与されるような製剤として配していくてもよいし、それらを予め合わせた組成物であってもよい。本発明の併用医薬としては、例えば、一般式(I)により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩と、免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤とを、公知の製剤学的製造法に準じ、所望により薬学的に許容され得る希釈剤、賦形剤などを用い、混合して一剤とするか、それぞれを別途、所望により薬学的に許容され得る希釈剤、賦形剤などを用い各製剤とするか、またはそれを別途製剤化したものを一つの容器に梱包した組み合わせ製剤(セット、キット、パック)としてもよい。例えば、本発明の併用医薬は、(1)一般式(I)により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩を含有する製剤と、免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤の同一または別々の製剤が梱包された組み合わせ製剤、または(2)一般式(I)により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩と、免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤とを含有する組成物と

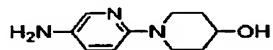
して用いることができる。

【0037】本発明の併用医薬の投与経路としては、上記した本発明化合物の医薬の投与経路と同じように、経口投与、非経口投与のいずれであってもよく、具体的には、対象とする疾患の部位などを考慮して決められる。本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩と免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤とを別途製剤化した場合、これらは別々に、同時に、または時間差をおいて、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与してもよい。本発明の併用医薬を投与するに際し、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩、あるいは免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは抗アレルギー剤は、それぞれ上記と同じような常法によって、調製された剤形で投与できる。本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩を医薬または併用医薬として用いる場合、その投与量は、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、あるいは、他の要因を考慮して決められる。本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には、皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01から100mg/人/日、好ましくは0.01から50mg/人/日投与され、また、経口的には約0.01から1000mg/人/日、好ましくは0.01から500mg/人/日投与されることが好ましい。

【実施例】以下、本発明を原料合成例、実施例、実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0038】原料合成例1：5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン

#### 【化21】



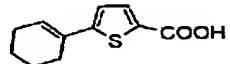
2-クロロ-5-ニトロピリジン(10g)、4-ヒドロキシピペリジン(7.7g)のジメチルホルムアミド(50mL)の溶液中にジイソプロピルエチルアミン(22mL)を加え110℃で2時間攪拌した。氷冷後、水を加え析出した固体をろ取した。得られた固体、メタノール(200mL)、ヒドラジン・1水和物(7.2g)、無水塩化第一鉄(0.2g)および活性炭(2g)の懸濁液を60℃で2時間攪拌した。反応後、セライトろ過し、濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール(4/1)で抽出し飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)に付し赤褐色液体を得た(2.9g)。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.3 - 1.4 (2H, m), 1.7

- 1.8 (2H, m), 2.75 - 2.85 (2H, m), 3.55 - 3.65 (1H, m), 3.7 - 3.8 (2H, m), 4.50 (2H, s), 4.61 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 3.0 Hz).

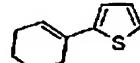
【0039】原料合成例2：5-(1-シクロヘキセニル)チオフェン-2-カルボン酸

#### 【化22】



a) 1-(1-シクロヘキセニル)チオフェン

#### 【化23】

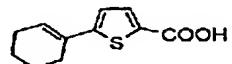


氷冷したチオフェン(20g)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液中に、1.6規定N-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(182mL)を滴下した。反応液を0℃で0.5時間攪拌し-30℃に冷却後、シクロヘキサノン(28g)を滴下し、-30℃~-15℃で1時間攪拌した。反応液を4規定塩酸水溶液中に加え、有機層をエーテル(0.5L)で抽出し、エーテル層を水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し淡褐色液体(48g)を得た。この液体(26g)中に30%硫酸水溶液(150mL)を加え室温で0.5時間攪拌した後、炭酸カリウムで溶液を中和し、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、淡褐色液体(22g)を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.65 - 1.7 (2H, m), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.3 - 2.4 (2H, m), 6.05 - 6.15 (1H, m), 6.95 - 7.05 (2H, m), 7.15 - 7.35 (1H, m).

b) 5-(1-シクロヘキセニル)チオフェン-2-カルボン酸

#### 【化24】

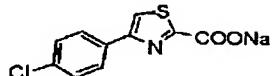


40 氷冷した1-(1-シクロヘキセニル)チオフェン(15g)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液中に1.6規定N-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(73mL)を滴下し、0℃で1.5分間攪拌し-60℃に冷却した。ついでドライアイス(15g程度)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液中にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を氷冷し10%炭酸カリウム水溶液で溶液のpHを1.0とし水層を分離した。水層を酢酸エチルで洗浄し再び冷却後、4規定塩酸で水層のpHを2とし析出した固体をろ取した。アセトニン/水より再結晶を行い淡黄色結晶を得た。

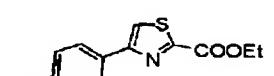
37

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.65 - 1.75 (2H, m), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.3 - 2.4 (2H, m), 6.3 - 6.4 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 3.9 Hz), 12.95 (1H, brs).

【0040】原料合成例3: 4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボン酸ナトリウム塩  
【化25】



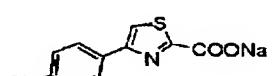
a) 4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル  
【化26】



4-クロロフェナシルプロミド(2.4 g)、エチルチオオキサメート(1.35 g)のエタノール溶液を2時間還流した。溶媒を留去し残渣を酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル/ヘキサンより析出化し淡黄色固体を得た(1.25 g)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.42 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, s).

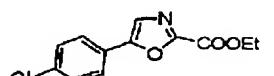
b) 4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボン酸ナトリウム塩  
【化27】



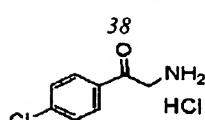
4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル(1.25 g)、10規定水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)およびエタノール(20 mL)の溶液を2時間加熱還流を行った後、ジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をろ取した(1.27 g)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.48 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, s).

【0041】原料合成例4: 5-(4-クロロフェニル)オキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル  
【化28】



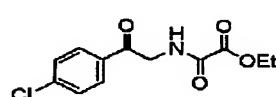
a) 2-アミノ-4'-クロロアセトフェノン塩酸塩  
【化29】



2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノン(12.7 g)、タルイミドカリウム(10.1 g)のジメチルホルムアミド(50 mL)溶液を室温で3時間搅拌した。水を加え析出した固体をろ取し水洗した。得られた固体に酢酸(100 mL)および塩酸(100 mL)を加え15時間加熱還流を行った。冷却後、溶媒を濃縮し、析出した固体をろ取し、クロロホルムで洗浄することによって淡黄色固体を得た(5.0 g)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.59 (2H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.52 (2H, s).

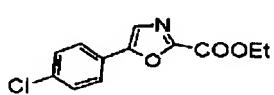
b) N-(4'-クロロフェナシル)オキサミン酸エチルエステル  
【化30】



2-アミノ-4'-クロロアセトフェノン塩酸塩(5.0 g)、エチルクロロオキソアセテート(3.3 g)のベンゼン(50 mL)懸濁液を15時間加熱還流した後、溶媒を留去し、水/アセトンより析出化し淡黄色固体を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.30 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.28 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.70 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.14 (1H, t, J = 5.8 Hz).

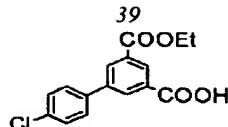
c) 5-(4-クロロフェニル)オキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル  
【化31】



N-(4'-クロロフェナシル)オキサミン酸エチルエステル(3.6 g)のベンゼン(20 mL)溶液中にオキシ塩化リン(6.2 mL)を加え5時間加熱還流を行った後、溶媒を留去した。残渣をエーテル抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、エーテル/ヘキサンより再結晶を行い淡赤色結晶を得た。

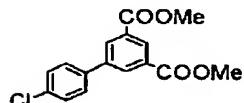
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.35 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.04 (1H, s).

【0042】原料合成例5: 5-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル安息香酸  
【化32】



a) ジメチル 5-(4-クロロフェニル)イソフタレート

【化33】

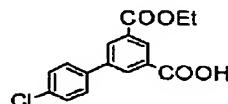


氷冷したジメチル 5-ヒドロキシイソフタレート (1.0 g) のピリジン (100 mL) 溶液中にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8.8 mL) を滴下し 1 時間攪拌した後、溶媒を留去し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、淡褐色オイル (1.5 g)を得た。得られたオイル (5 g)、4-クロロフェニルボロン酸 (3.0 g) のエタノール液 (10 mL)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (1.8 mL) およびトルエン (30 mL) を窒素置換した。得られた反応液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.7 g) を加え 3 時間加熱還流を行い、ついで水および酢酸エチルを加え抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ヘキサン) に付し淡黄色固体を得た (3.7 g)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.93 (6H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.39 (2H, d, J = 1.4 Hz), 8.46 (1H, t, J = 1.4 Hz).

b) 5-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル安息香酸

【化34】



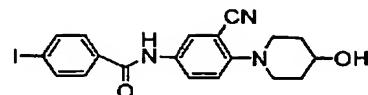
ジメチル 5-(4-クロロフェニル)イソフタレート (3.1 g) のエタノール (30 mL)、テトラヒドロフラン (1.5 mL) の溶液中に水酸化ナトリウム (0.41 g) の水溶液 (1 mL) を加えた。この溶液を室温で 1.5 時間攪拌したのち、エーテルを加え析出固体をろ取し、ろ取した固体に 1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) に付し白色固体を得た (2.4 g)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.37 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.37 (1H, d, J = 1.

4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.47 (1H, s), 13.50 (1H, brs).

【0043】実施例 1 : N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]-4-ヨードベンザミド

【化35】



10

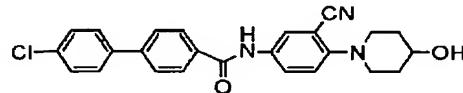
WO00/47558号公報に記載の 5-アミノ-2-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)ベンゾニトリル (5 g) および 4-ヨード安息香酸 (6.3 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (HOBT : 3.7 g), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロビル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC1 : 5.3 g) およびジメチルホルムアミド (100 mL) を加え室温にて 2 日間攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加え析出固体をろ取し、得られた固体をアセトン/水より再結晶し淡褐色結晶を得た (9.3 g)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.4 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 - 7.9 (1H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.41 (1H, s).

融点 : 176 - 180 °C.

【0044】実施例 2 : 4-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]ベンザミド

【化36】



実施例 1 で得られた N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]-4-ヨードベンザミド (0.5 g)、4-クロロフェニルボロン酸 (0.27 g)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (1.5 mL) およびジメチルホルムアミド (10 mL) を窒素置換した。得られた反応液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.66 g) を加え 80 °C で 1.5 時間攪拌した。反応後、水および酢酸エチルを加え抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) に付し、さらにアセトン/水より再結晶を行い淡黄色結晶を得た (0.18 g)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2

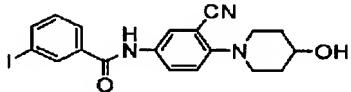
41

H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.73 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 2.5, 9.2 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.42 (1H, brs).

融点：230 - 235°C.

【0045】実施例3：N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-3-ヨードベンザミド

【化37】



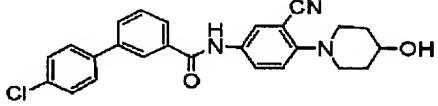
5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.70-4.75 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.8 - 8.0 (3H, m), 8.05 - 8.1 (1H, m), 8.29 (1H, s), 10.42 (1H, s).

融点：178 - 182°C.

【0046】実施例4：3-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ベンザミド

【化38】



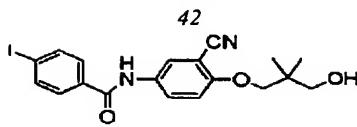
実施例3で得られた化合物と4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例2と同様な操作を行うことにより、白色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.74 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.9 - 8.0 (3H, m), 8.11 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.22 (1H, s), 10.45 (1H, s).

融点：125 - 127°C.

【0047】実施例5：N-[3-シアノ-4-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-ヨードベンザミド

【化39】



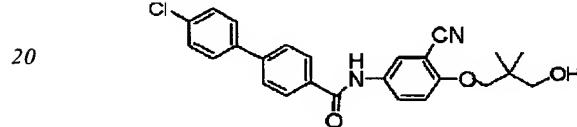
5-アミノ-2-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾニトリルと4-ヨード安息香酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、白色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.96 (6H, s), 3.31 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.85 (2H, s), 4.69 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.26 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.9 - 8.0 (3H, m), 8.08 (1H, d, J = 3.0 Hz), 10.41 (1H, s).

融点：128 - 130°C.

【0048】実施例6：4-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンザミド

【化40】



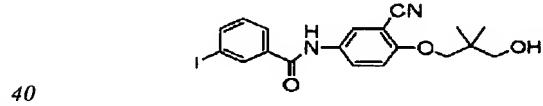
実施例5で得られた化合物と4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例2と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.97 (6H, s), 3.3 - 3.35 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.65 - 4.75 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.9 - 8.0 (1H, m), 8.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.1 - 8.15 (1H, m), 10.43 (1H, s).

融点：185 - 187°C.

【0049】実施例7：N-[3-シアノ-4-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-3-ヨードベンザミド

【化41】



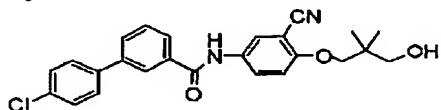
5-アミノ-2-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾニトリルと3-ヨード安息香酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.96 (6H, s), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.65 - 4.75 (1H, m), 7.2 - 7.4 (2H, m), 7.9 - 8.0 (3H, m), 8.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.30 (1H, s), 10.43 (1H, s).

融点：145 - 147°C.

【0050】実施例8：3-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンザミド

## 【化42】



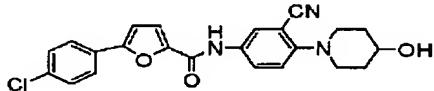
実施例7で得られた化合物と4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例2と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.97 (6H, s), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.65 - 4.75 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.5 - 7.7 (3H, m), 7.82 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.9 - 8.0 (3H, m), 8.11 (1H, s), 8.23 (1H, s), 10.46 (1H, s).

融点：140 - 142°C.

【0051】実施例9：5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド

## 【化43】



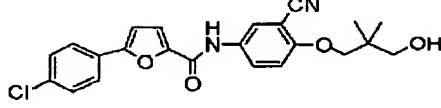
5-アミノ-2-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾニトリルと5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.2 - 7.3 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 - 7.95 (1H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, s), 10.31 (1H, s).

融点：139 - 140°C.

【0052】実施例10：5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]フラン-2-カルボキサミド

## 【化44】



5-アミノ-2-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾニトリルと5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

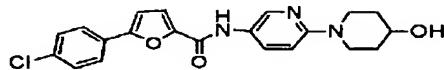
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.97 (6H, s), 3.32 (2H,

d, J = 5.4 Hz), 3.86 (2H, s), 4.70 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 9.3, 2.9 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.9 Hz), 10.32 (1H, s).

融点：155 - 157°C.

【0053】実施例11：5-(4-クロロフェニル)-N-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-5-イル]フラン-2-カルボキサミド

## 【化45】



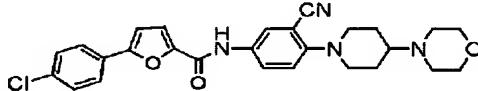
原料合成例1で得られた5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジンと5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.3 - 1.4 (2H, m), 1.65 - 1.75 (2H, m), 3.0 - 3.1 (2H, m), 3.65 - 3.75 (1H, m), 3.95 - 4.05 (2H, m), 4.69 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.12 (1H, s).

融点：187 - 190°C.

【0054】実施例12：5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド

## 【化46】



5-アミノ-2-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルと5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

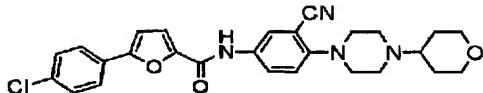
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.25 - 2.35 (1H, m), 2.45 - 2.55 (4H, m), 2.75 - 2.85 (2H, m), 3.45 - 3.55 (2H, m), 3.5 - 3.6 (4H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 - 7.95 (1H, m), 8.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.31 (1H, s).

融点：214 - 216°C.

【0055】実施例13：5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-[4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-

45

【化47】  
[4-イール]フェニル]フラン-2-カルボキサミド  
【化47】



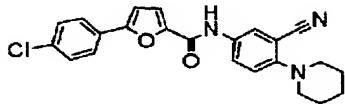
5-アミノ-2-[4-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ベンゾニトリルと5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.35 - 1.45 (2H, m), 1.7 - 1.8 (2H, m), 2.4 - 2.5 (1H, m), 2.6 - 2.7 (4H, m), 3.05 - 3.15 (4H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 3.85 - 3.95 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.32 (1H, s).

融点：226 - 227°C.

【0056】実施例14：5-(4-クロロフェニル)-N-(3-シアノ-4-ピペリジノフェニル)フラン-2-カルボキサミド

【化48】



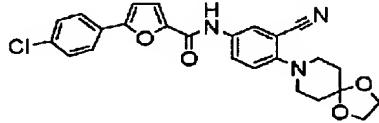
5-アミノ-2-ピペリジノベンゾニトリルと5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.65 - 1.75 (4H, m), 3.05 - 3.10 (4H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.31 (1H, s).

融点：145 - 147°C.

【0057】実施例15：5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]デカ-8-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド

【化49】



5-アミノ-2-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ

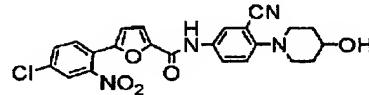
[4, 5]デカ-8-イル)ベンゾノトリルと5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.75 - 1.85 (4H, m), 3.15 - 3.25 (4H, m), 3.93 (4H, s), 7.2 - 7.3 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.9 - 7.95 (1H, m), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.32 (1H, s).

融点：187 - 189°C.

【0058】実施例16：5-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]フラン-2-カルボキサミド

【化50】



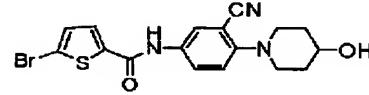
20 5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルと5-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)フラン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.72 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.8 - 8.05 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.32 (1H, s).

融点：224 - 226°C.

【0059】実施例17：5-ブロモ-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-カルボキサミド

【化51】



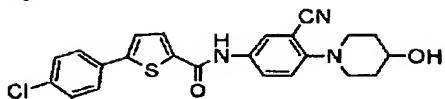
40 5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルと5-ブロモチオフェン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.73 (1H, brs), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.75 - 7.85 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.39 (1H, brs).

【0060】実施例18：5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン

47

-1-イル)フェニル]チオフェン-2-カルボキサミド  
【化52】



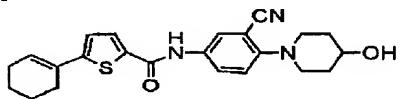
実施例17で得た5-ブロモ-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-カルボキサミドと4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例2と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.8 - 7.9 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.0 - 8.1 (1H, m), 10.38 (1H, s).

融点：246 - 249°C.

【0061】実施例19:N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-5-(1-シクロヘキセニル)チオフェン-2-カルボキサミド

【化53】



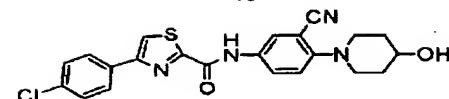
5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルと原料合成例2で得られた5-(1-シクロヘキセニル)チオフェン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.5 - 1.6 (4H, m), 1.65 - 1.7 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.3 - 2.4 (2H, m), 2.8 - 2.9 (2H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.72 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.25 - 6.35 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.8 - 7.9 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.24 (1H, s).

融点：180 - 182°C.

【0062】実施例20:4-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]チアゾール-2-カルボキサミド

【化54】



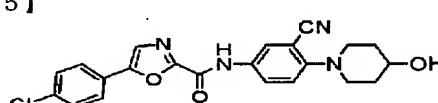
5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルと原料合成例3で得られた4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボン酸ナトリウム塩を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 9.3, 2.9 Hz), 8.1 - 8.2 (3H, m), 8.57 (1H, s), 10.77 (1H, s).

融点：104 - 107°C.

【0063】実施例21:5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]オキサゾール-2-カルボキサミド

【化55】



原料合成例4で得られた5-(4-クロロフェニル)オキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル(2.0 g)、水酸化ナトリウム(0.48 g)および50%エタノール水溶液を1時間加熱還流した。溶媒を留去後、

30 残渣を1規定塩酸で処理し黄土色固体(1.5 g)を得た。この固体を60°Cで風乾しそのまま次の反応に用いた。上記手法で得られた5-(4-クロロフェニル)オキサゾール-2-カルボン酸と5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルを用い実施例1と同様な操作を行うことにより黄色結晶を得た。

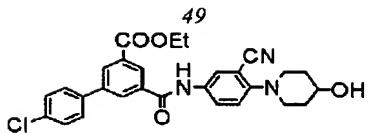
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.55 - 1.6 (2H, m), 1.85 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.73 (1H, d, J = 4.4 Hz),

40 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.07 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.01 (1H, s).

融点：193 - 195°C.

【0064】実施例22:3-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-5-エトキシカルボニルベンザミド

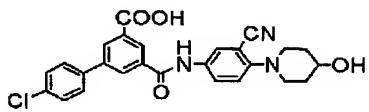
【化56】



5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルと原料合成例5で得られた5-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル安息香酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.38 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.35 - 4.45 (2H, m), 4.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 - 7.95 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.34 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.49 (1H, s), 10.60 (1H, s).

【0065】実施例23: 3-(4-クロロフェニル)-5-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]アミノカルボニル]安息香酸  
【化57】

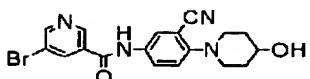


実施例22で得られた3-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-5-エトキシカルボニルベンザミド(1 g)のエタノール溶液中に2規定水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加え室温で3時間攪拌した。次いで溶媒を留去し、1規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。N-メチルピロリドン/水より再結晶を行い褐色結晶を得た(0.32 g)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.74 (1H, brs), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.9 - 7.95 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.62 (1H, s).

融点: 120 - 125°C

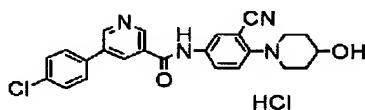
【0066】実施例24: 5-ブロモ-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ニコチンアミド  
【化58】



5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルと6-ブロモピリジン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色固体を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.8 - 2.9 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.75 (1H, brs), 7.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.89 (1H, s), 9.04 (1H, s).

【0067】実施例25: 5-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ニコチンアミド塩酸塩  
【化59】

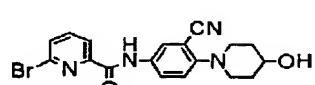


実施例24で得られた化合物と4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例2と同様な手法により行った。得られた粗生成物は、4規定塩酸/ジオキサンを加え塩酸塩としN-メチル-2-ピロリドン/エーテル/水より結晶化を行い淡黄色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.34 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.9 - 8.0 (3H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.73 (1H, s), 9.13 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.15 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.83 (1H, s).

融点: 195 - 200°C.

【0068】実施例26: 6-ブロモ-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピリジン-2-カルボキサミド  
【化60】



5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルと6-ブロモピリジン-2-カルボン酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、淡黄色アモルファスを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.55 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.73 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.9 - 8.35 (5H, m), 10.59 (1H, s).

【0069】実施例27: 6-(4-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピリジン-2-カルボキサミド  
【化61】

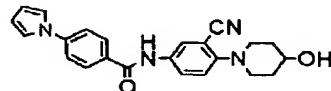
52

\* (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.72 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.8 - 7.9 (3H, m), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.26 (1H, s).

融点：218 - 220°C

【0071】実施例29：N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-(1-ピロロ)ベンザミド

【化63】



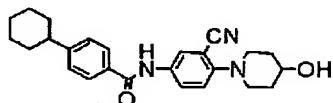
実施例26で得られた化合物と4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例2と同様な操作を行うことにより、淡黄色アモルファスを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.75 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 - 8.35 (5H, m), 8.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.62 (1H, s).

融点：98 - 100°C.

【0070】実施例28：N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-シクロヘキシルベンザミド

【化62】



5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルと4-シクロヘキシル安息香酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、白色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.2 - 1.85 (14H, m), 2.5 - 2.6 (1H, m), 2.8 - 2.9 (2H, m), 3.25 - 3.35 \*

#### 製剤処方例1

|              | (mg)       |
|--------------|------------|
| 本発明化合物       | 10.0       |
| 乳糖           | 109.6      |
| 微結晶セルロース     | 27.4       |
| 軽質無水ケイ酸      | 1.5        |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.5        |
|              | 150.0 (1錠) |

本発明の化合物30g、乳糖328.8gおよび微結晶セルロース82.2gを混合する。混合物をローラーコンパクターを用いて圧縮成形し、フレーク状圧縮物を得る。ハンマーミルを用い、フレーク状圧縮物を粉碎し、粉碎品を20メッシュ篩を用いて篩過する。篩過品に軽質無水ケイ酸4.5gおよびステアリン酸マグネシウム4.5gを加え、混合した。混合品を直径7.5mmの臼杵を用いて打錠し、一錠重量150mgの錠剤300錠を得る。

【0073】以下、実験例により本発明の効果を詳述する。

実験例1：マイトーゲンあるいは抗原で刺激されたマウスT細胞からのIL-4およびIFN-γ産生に対する抑制作用

10

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリルと4-(1-ピロロ)安息香酸を用いて実施例1と同様な操作を行うことにより、白色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.85 - 2.9 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.72 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.31 (2H, dd, J = 2.0, 1.9 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.52 (2H, dd, J = 2.0, 1.9 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 9.3, 2.9 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.35 (1H, s).

融点：236 - 238°C.

【0072】

40

本発明の化合物の存在下でマウス脾臓T細胞を培養し、マイトーゲンとしてconcanavalin A (Con A) を添加して活性化した際に、培養上清中に产生されるIL-4およびIFN-γを、特異抗体を用いた酵素抗体法によって定量することによって、本発明の化合物のIL-4およびIFN-γ産生に対する作用を評価した。以下にその実験方法を述べる。6~12週齢の雄性BALB/cマウスから脾臓を無菌的に摘出し、10%の熱不活化ウシ胎児血清(FCS)を添加したRPMI 1640培地(シグマ社製)中でピンセットを使用してほぐし、低張処理によって赤血球を除去した後に、RPMI 1640培地で3回洗浄することによって、脾細胞の単一細胞浮遊液を調製した。なお、FCSは、あらかじめ56°Cで30分間の熱不活化処理を

50

したものを使用し、RPMI 1640培地には、 $10 \text{ mmol/L}$ の2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸(HEPES)、 $60 \mu\text{g/mL}$ の硫酸カナマイシンおよび10万単位/ $\text{mL}$ のペニシリングカリウムを添加して使用した。脾細胞を $2.5 \times 10^5 \text{ c個/well}$ で48穴プレートに添加し、本発明の化合物を $0.0001 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ の各濃度で添加し、 $10 \mu\text{g/mL}$ のCon A(タイプIV、シグマ社製)の存在下、CO<sub>2</sub>インキュベータを使用して $37^\circ\text{C}$ 、 $5\% \text{CO}_2 - 95\%$ 空気の条件下で24時間培養した。なお、各ウェルの最終容量は $1.0 \text{ mL}$ とした。培養終了後に、培養上清を回収して、IL-4およびIFN- $\gamma$ の定量に使用した。なお培養上清は、定量に使用するまでの期間 $-20^\circ\text{C}$ で保存した。培養上清中のIL-4およびIFN- $\gamma$ を定量は以下の方法で実施した。96穴マイクロテストプレートに、 $1 \mu\text{g/mL}$ のラット抗マウスIL-4モノクローナル抗体(ファーミンジエン社製)あるいはラット抗マウスIFN- $\gamma$ モノクローナル抗体(ファーミンジエン社製)を $50 \mu\text{L/well}$ で添加し、 $4^\circ\text{C}$ で一晩静置した。洗浄液で3回洗浄した後、ブロックエース(大日本製薬株式会社)を $200 \mu\text{L/well}$ で添加し、室温で2時間静置することによってブロッキングを行った。洗浄液で3回洗浄した後、培養上清サンプルを $50 \mu\text{L/well}$ で添加し、 $4^\circ\text{C}$ で一晩静置した。洗浄液で4回洗浄した後、 $1 \mu\text{g/mL}$ のビオチン標識ラット抗マウスIL-4モノクローナル抗体(ファーミンジエン社製)あるいはビオチン標識ラット抗マウスIFN- $\gamma$ モノクローナル抗体(ファーミンジエン社製)を $50 \mu\text{L/well}$ で添加し、室温で1時間静置した。洗浄液で6回洗浄した後、アビジン-ペルオキシダーゼを $50 \mu\text{L/well}$ で添加し室温で40分間静置し、さらに、6回洗浄した後、基質である0-フェニレンジアミンおよび過酸化水素を添加して発色させた。 $1420 \text{ マルチラベルカウンター}$ (ファルマシア・バイオテク社製)を使用して、各ウェルの $490 \text{ nm}$ における吸光度を測定した。標準サンプルとしてリコンビナントマウスIL-4(ファーミンジエン社製)またはリコンビナントマウスIFN- $\gamma$ (ファーミンジエン社製)を使用して、標準曲線から各培養上清中のIL-4あるいはIFN- $\gamma$ の濃度を定量した。本発明の化合物のIL-4あるいはIFN- $\gamma$ 産生に対する抑制作用については、用量反応曲線をもとにした非線形回帰によって、50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。その結果、本発明化合物はIL-4産生に対して $0.0001$ から $0.01 \mu\text{mol/L}$ の濃度範囲で強力な抑制作用を示した。一方、IFN- $\gamma$ 産生に対する抑制作用は、IL-

4産生に対する抑制作用の $1/10 \sim 1/1000$ と弱く、本発明の化合物はIL-4産生に対して選択性的な抑制作用を示すことが見出された。また、BALB/cマウス由来の脾臓T細胞を、卵白アルブミンを抗原として用いて活性化した際に誘導されるIL-4産生、およびマウスTh2細胞株、D10.G4.1細胞を、本細胞の特異抗原であるコンアルブミンで刺激した際に誘導されるIL-4産生に対しても、上述と同様の方法で評価した結果、本発明の化合物は強力な抑制作用を示すことが示唆された。

【0074】実験例2：卵白アルブミン誘発マウス二相性耳浮腫に対する作用

卵白アルブミン $10 \mu\text{g}$ (シグマ社製)および $1 \text{ mg}$ の水酸化アルミニウムゲルをふくむ生理食塩水 $0.5 \text{ mL}$ を $6 \sim 7$ 週齢の雄性BALB/cマウス(日本チャールスリバー株式会社)の腹腔内に、2週間間隔で2回免疫した。その1週間後に、卵白アルブミン $10 \mu\text{g}$ をマウスの耳介部に皮下注射してチャレンジすることによって、チャレンジの1時間後および24時間後に二峰性の浮腫を伴う二相性耳浮腫を誘発させた。本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、 $0.5\%$ ヒドロキシプロピルメチルセルロースに懸濁または溶解させて、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重の用量で、経口投与して、初回免疫日から3週間反復経口投与した。本モデルにおいて、マウスの耳介の厚さを、ダイアル式ゲージを使用して測定し、耳浮腫の指標とした。耳介の厚さについては、各群( $n = 5 \sim 10$ )ごとに平均値および標準誤差で表し、媒体のみを投与した群を対照として、ダネット法で統計解析し、p値が $0.05$ 以下の場合、有意であると判定した。本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記インビボ試験において、 $0.1 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重の反復経口投与で、チャレンジの1時間後の即時相および24時間後の遅発相の双方の浮腫の誘導を、媒体のみを投与した対照群に比べて、有意かつ用量依存的に抑制し、Th2細胞が関与するアレルギー反応を抑制することが示唆された。

実験例3：毒性試験

本発明化合物 $100 \text{ mg/kg}$ を雄性のSDラットおよび雄性のBALB/cマウスに14日間反復経口投与したが、死亡例はみられなかった。

【0075】

【発明の効果】上記実験例から明らかのように、本発明の化合物は、抗原で感作されたTh2細胞からのIL-4産生を選択性的に抑制する作用をすることから、アレルギー性疾患の予防または治療剤として有用である。また、各種自己免疫性疾患の予防または治療剤としても有用である。

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. <sup>7</sup> | 識別記号    | F I     | マーク(参考)   |
|----------------------------|---------|---------|-----------|
| A 6 1 K                    | 31/4525 | A 6 1 K | 31/4525   |
|                            | 31/4535 |         | 4 C 0 8 6 |
|                            | 31/454  |         | 4 C 2 0 6 |
|                            | 31/4545 |         | 4 H 0 0 6 |
|                            | 45/06   |         |           |
| A 6 1 P                    | 11/02   | A 6 1 P | 11/02     |
|                            | 17/00   |         | 17/00     |
|                            | 37/08   |         | 37/08     |
|                            | 43/00   |         | 43/00     |
|                            | 1 1 1   |         | 1 1 1     |
| C 0 7 D                    | 211/46  | C 0 7 D | 211/46    |
|                            | 307/68  |         | 307/68    |
|                            | 401/12  |         | 401/12    |
|                            | 405/12  |         | 405/12    |
|                            | 405/14  |         | 405/14    |
|                            | 407/12  |         | 407/12    |
|                            | 409/12  |         | 409/12    |
|                            | 413/12  |         | 413/12    |
|                            | 417/12  |         | 417/12    |
|                            | 491/113 |         | 491/113   |

|          |  |           |  |
|----------|--|-----------|--|
| (72) 発明者 | 鹿子嶋 正彦<br>埼玉県入間市小谷田三丁目 7番25号 ウエ<br>ルファイド株式会社創薬研究所内 | F ターム(参考) | 4C037 MA03<br>4C050 AA04 BB07 CC17 EE01 FF01<br>GG01 HH02  |
| (72) 発明者 | 尾下 浩一<br>埼玉県入間市小谷田三丁目 7番25号 ウエ<br>ルファイド株式会社創薬研究所内  |           | 4C054 AA02 CC06 DD01 EE01 FF24<br>4C063 AA01 AA03 BB09 CC10 CC12<br>CC52 CC62 CC75 CC78 CC92                               |
| (72) 発明者 | 片岡 裕敏<br>埼玉県入間市小谷田三丁目 7番25号 ウエ<br>ルファイド株式会社創薬研究所内  |           | DD04 DD10 DD12 DD75 EE01<br>4C084 AA19 MA02 MA52 NA05 NA14<br>ZA34 ZA89 ZB13   |
| (72) 発明者 | 千葉 健治<br>埼玉県入間市小谷田三丁目 7番25号 ウエ<br>ルファイド株式会社創薬研究所内  |           | 4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BC21<br>CB22 GA02 GA04 GA07 GA08<br>GA09 GA10 GA12 MA01 MA02<br>MA52 NA05 NA14 ZA34 ZA89<br>ZB13 |
|          |  |           | 4C206 AA01 AA02 AA03 GA08 HA14<br>KA01 MA01 MA02 MA13 MA14<br>MA55 MA72 NA05 NA14 ZA34<br>ZA89 ZB13                        |
|          |  |           | 4H006 AA01 AA03 AB20   |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**